

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037447-00002-0000

Fecha: 2010-05-20 15:42:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 267

P-2516

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 10.037.447
Solicitud de Patente a nombre de
ACUCELA INC.

Yo, DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Acucela Inc.**, domiciliada en Bothell, Washington, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, atentamente me permito presentar nuevas páginas 159 a 342, las cuales reemplazan las originales. En ellas se ha incluido la traducción de los párrafos 252 a 255 de la versión en inglés, nuevos párrafos 00314 a 00317 de la versión en español, los cuales por un error involuntario fueron omitidos y no presentados junto con la solicitud radicada el día 05 de abril de 2010.

Acompaño formulario de modificación.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 10 - 24,974 del 5 de abril de 2010, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto al texto de la descripción.

Señor Superintendente,

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 CSJ



FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE :

1



Corrección de error material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

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:
E-mail:

Fax:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 41.654.882 T.P. 20824

4 Número del expediente:

10-037.447

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote :

Que nos permitimos presentar nuevas páginas 159 a 342, las cuales reemplazan las originales. En ellas se ha incluido la traducción de los párrafos 252 a 255 de la versión en inglés, nuevos párrafos 00314 a 00317 de la versión en español, los cuales por un error involuntario fueron omitidos y no presentados junto con la solicitud radicada el día 05 de abril de 2010.

6 Comprobante de pago No. 10 - 24.974

Fecha 5 de abril de 2010

7 Anexos:

☐ Comprobante de pago de la tasa

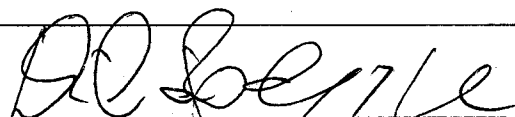
☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE : **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**

FIRMA:

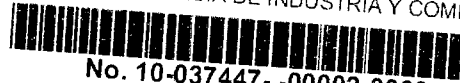

C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,974
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-037447- -00002-0000

Fecha: 2010-05-20 15:42:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 267

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2516
3

en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto en donde la lipofuscina es *N*-retiniliden-*N*-retinil-etanolamina (A2E).

[00314] En una modalidad adicional es un método para modular el flujo de cromóforo en un ciclo de retinoide que comprende introducir en un sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (F). En una modalidad adicional es el método que resulta en una reducción de pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En una modalidad adicional es el método que resulta en una reducción de pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-*N*-retinil-etanolamina (A2E).

[00315] En otra modalidad es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastón de la retina que comprende poner en contacto la retina con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (F).

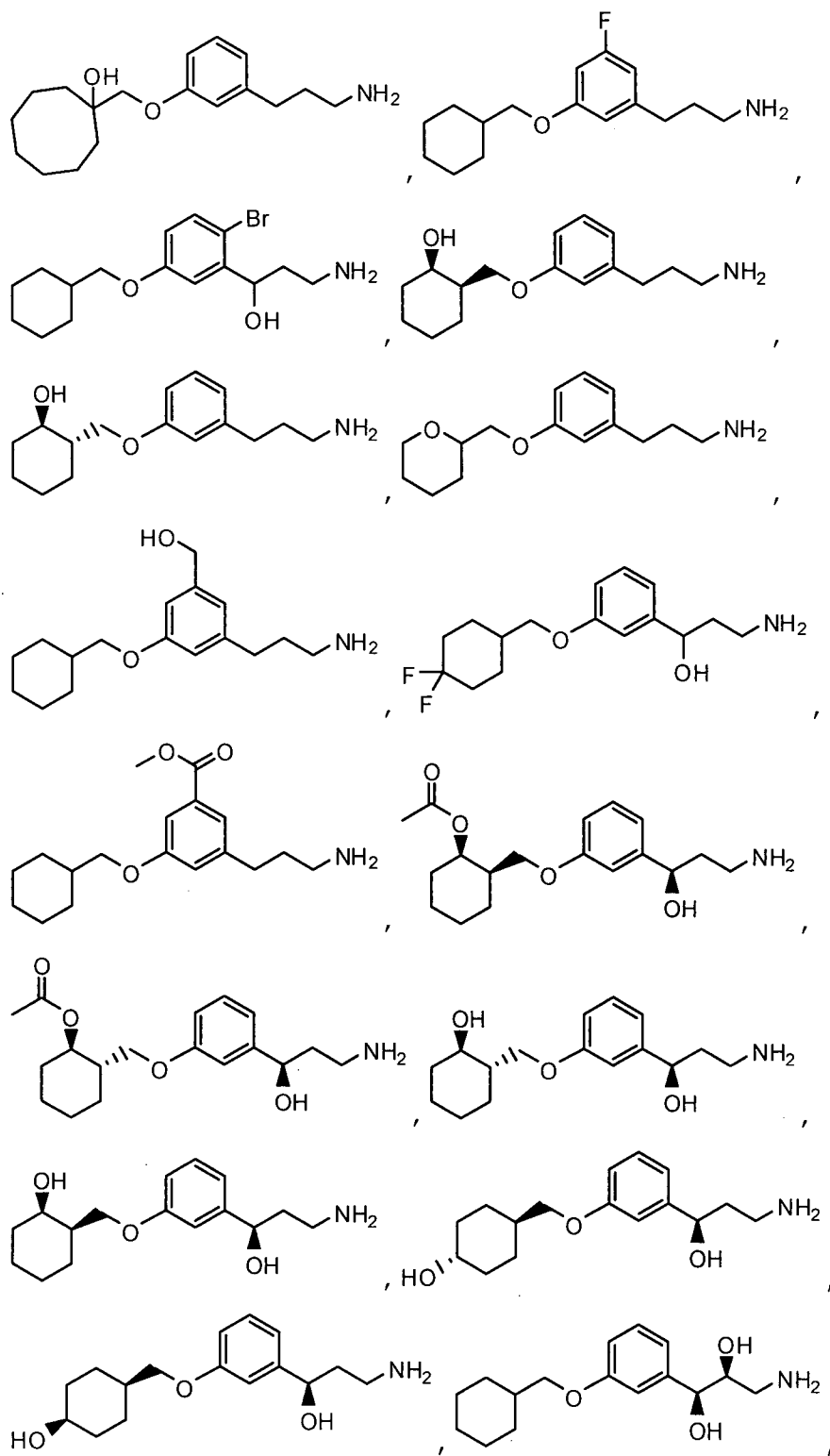
[00316] En otra modalidad es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotoreceptora de bastón de la retina que comprende poner en contacto la retina con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (F).

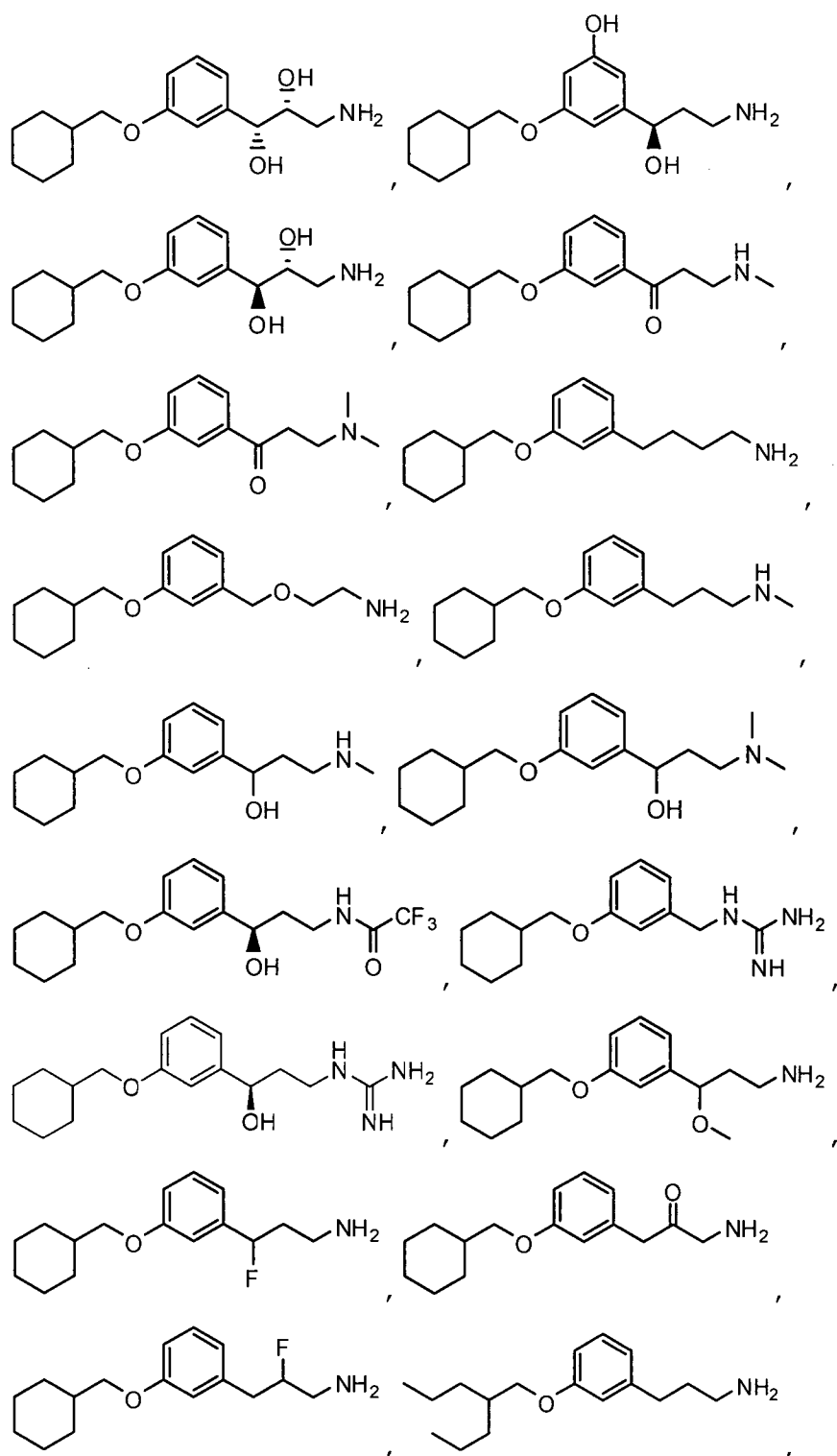
[00317] En una modalidad adicional es un método para inhibir la degeneración de una célula retiniana en una retina que comprende poner en contacto la retina con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (F).

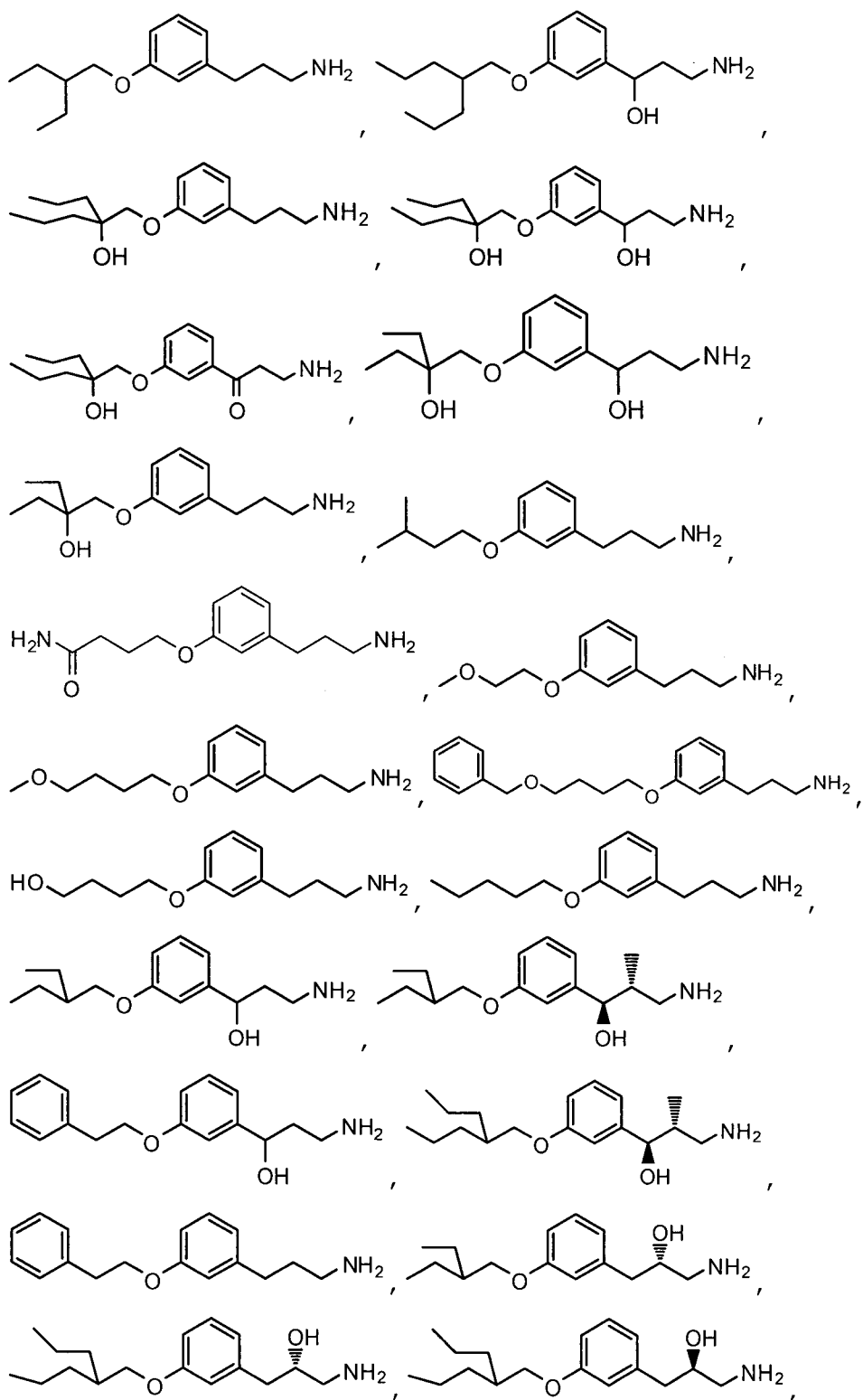
[00318] En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de un compuesto de la fórmula (F), en donde el compuesto de la fórmula (F) está seleccionado del grupo que consiste en:

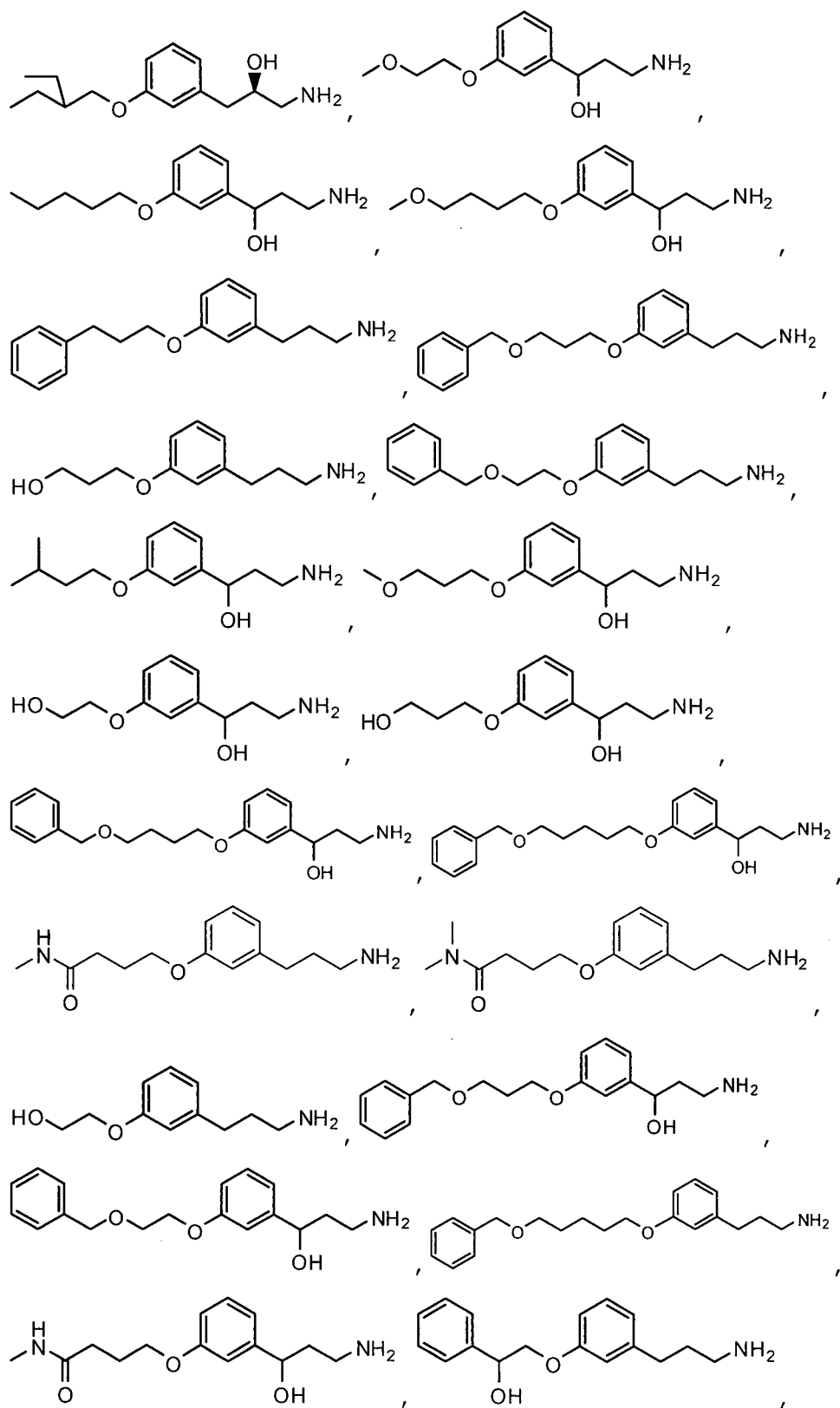




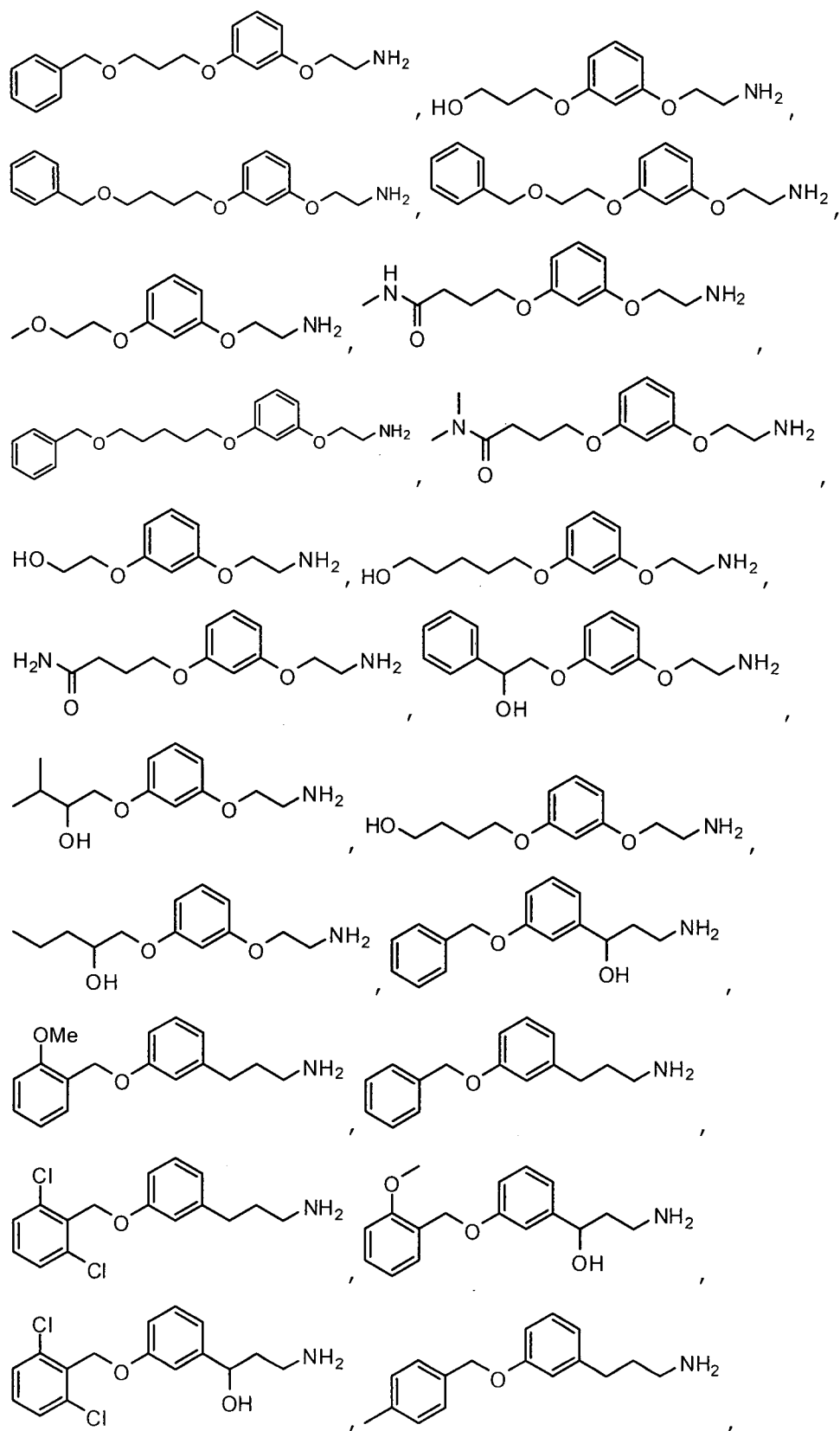


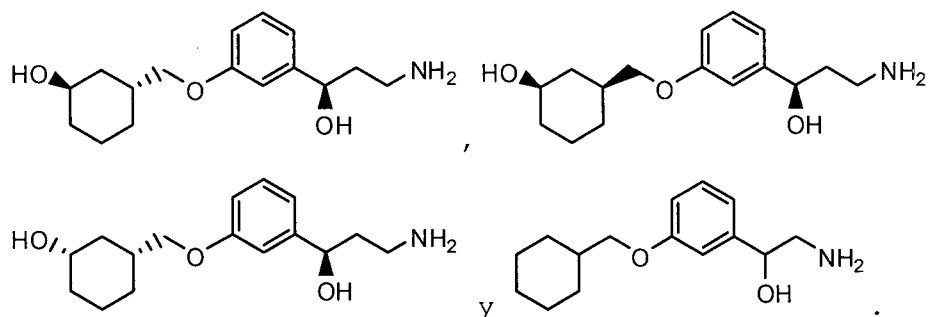












[00319] Los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo tal como se describen en detalle en la presente, incluso un compuesto que tiene la estructura tal como se establece en cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), y sus subestructuras, y los compuestos de amina específicos unidos a alcoxifenilo descritos en la presente que pueden ser de utilidad para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico pueden inhibir una o varias etapas en el ciclo visual, por ejemplo, por inhibición o bloqueo de una actividad funcional de una *trans-cis* isomerasa de ciclo visual (también incluye una *trans-cis* isomerohidrolasa de ciclo visual). Los compuestos descritos en la presente pueden inhibir, bloquear o, de alguna manera, interferir con la etapa de isomerización en el ciclo visual. En una forma de realización particular, el compuesto inhibe la isomerización de un éster de all-*trans*-retinilo; en determinadas formas de realización, el éster de all-*trans*-retinilo es un éster de ácido graso de all-*trans*-retinol, y el compuesto inhibe la isomerización de all-*trans*-retinol en 11-*cis*-retinol. El compuesto se puede unir o, de alguna manera, puede interactuar e inhibir la actividad de isomerasa de al menos una isomerasa de ciclo visual, que también se puede mencionar en la presente y en la técnica como una isomerasa retinal o una isomerohidrolasa. El compuesto puede bloquear o inhibir la unión de un sustrato de éster de all-*trans*-retinilo con una isomerasa. De modo alternativo o además, el compuesto se puede unir con un sitio catalítico o región de la isomerasa, inhibiendo así la capacidad de la enzima de catalizar la

isomerización de un sustrato de éster de all-*trans*-retinilo. Sobre la base de datos científicos hasta la fecha, se cree que al menos una isomerasa que cataliza la isomerización de los ésteres de all-*trans*-retinilo está ubicada en el citoplasma de las células de RPE. Tal como se trata aquí, cada etapa, enzima, sustrato, intermediario y producto del ciclo visual no se ha elucidado aún (ver, por ejemplo, Moiseiev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12413-18 (2004); Chen et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:1177-84 (2006); Lamb et al. *supra*).

[00320] Un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad de la isomerasa, puede llevarse a cabo *in vitro* como se describe en la presente 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 microsoma de RPE (retinal pigment epithelium, epitelio de pigmento retinal) aisladas a partir de un animal (tal como bovino, porcino, humano, por ejemplo) puede servir como la fuente de isomerasa. La capacidad de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo para inhibir la isomerasa, también puede determinarse mediante un ensayo de la isomerasa murina *in vivo*. Se sabe que una breve exposición del ojo a una luz intensa ("fotoblanqueado del pigmento visual, o simplemente "blanqueo") foto-isomeriza casi toda la 11-*cis*-retinal en la retina. La recuperación del 11-*cis*-retinal después del blanqueo 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). Puede llevarse a cabo la registración ERG (Electroretinographic recording, grabación electrorretinográfica), como anteriormente descrito (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 Oftalmologica* 100:77-92 (2000)). Ver también 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 determinadas formas de realización, los compuestos que son útiles para tratar un sujeto que ha contraído, o que corre riesgo de contraer, cualquiera de las enfermedades o trastornos oftálmicos o retinales descritos en la presente, tiene niveles de IC_{50} (concentración del compuesto a la cual se inhibe el 50% de la actividad de la isomerasa), tal como se mide en los ensayos de isomerasa descritos en la presente o conocidos en la técnica, que son inferiores a aproximadamente 1 μM ; en otras forma de realización, el nivel de IC_{50} determinado es inferior a aproximadamente 10 nM; en otras formas de realización el nivel de IC_{50} es inferior a aproximadamente 50 nM; en otras formas de realización determinadas, el nivel de IC_{50} determinado es inferior a aproximadamente 100 nM; en otras formas de realización determinadas, el nivel de IC_{50} determinado es inferior a aproximadamente 10 μM ; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es inferior a aproximadamente 50 μM ; en otras formas de realización determinadas, el nivel de IC_{50} determinado es inferior a aproximadamente 100 μM o a aproximadamente 500 μM ; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de entre aproximadamente 1 μM y 10 μM ; en otras formas de realización, el nivel determinado del IC_{50} es de entre aproximadamente 1 nM y 10 nM. Cuando se los administra a un sujeto, uno más compuestos de la presente invención presentan un valor de ED_{50} de aproximadamente 5 mg/kg, de 5 mg/kg o menos, como se determina mediante la inhibición de la reacción de una isomerasa que resulta en una producción de 11-cis retinal. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de ED_{50} de aproximadamente 1 mg/kg cuando se los administra a un sujeto. En otras formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de ED_{50} de aproximadamente 0,1 mg/kg cuando se los administra a un sujeto.

Los valores de ED50 puede medirse después de aproximadamente dos horas, cuatro horas, seis horas, ocho horas o a cabo de un intervalo más prolongado, después de haberse administrado a un sujeto un compuesto o una composición farmacéutica de él.

[00321] Los compuestos descritos de la presente pueden ser útiles para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno oftálmicos, particularmente una enfermedad o trastorno de la retina tal como una degeneración macular relacionada con la edad o la distrofia macular de Stargardt. En una forma de realización, los compuestos descritos en la presente puede inhibir (es decir, impedir, reducir, retardar, revocar o minimizar) la acumulación de pigmentos de lipofucsina y de las moléculas relacionadas y/o asociadas con la lipofucsina en el ojo. En otra forma de realización, los compuestos pueden inhibir (es decir, impedir, reducir retardar, revocar o minimizar) la acumulación de A2E (*N*-retinilidene-*N*-retiniletanolamine, *N*-retiniliden-*N*-retiniletanolamina) en el ojo. La enfermedad oftálmica puede ser el resultado, por lo menos en parte, de la acumulación de los pigmentos de lipofuscina y/o de la acumulación de A2E en el ojo. Por lo tanto, en determinadas formas de realización, se proveen métodos para inhibir o impedir la acumulación de pigmentos de lipofuscina y/o de 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 (es decir, un vehículo farmacéuticamente aceptable o adecuado) y un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo tal como se describe con detalle en la presente, que incluye un compuesto que tiene la estructura establecida en cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), y de las subestructuras de las mismas, y los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo específicos descritos en la presente.

[00322] La acumulación de los pigmentos de lipofuscina en el RPE (retinal pigment epithelium, epitelio de pigmentos retinales) se ha vinculado a la progresión de las enfermedades retinales

que resultan en ceguera, lo cual incluye la degeneración macular relacionada con la edad (De Laei et al., *Retina* 15:399-406 (1995)). Los gránulos de lipofuscina son cuerpos residuales lisosomales autofluorescentes (también denominados pigmentos de edad). La principal especie fluorescente de lipofuscina es el A2E (un fluoróforo que emite color naranja), que es un producto de condensación de base Schiff cargado positivamente formado por retinaldehído *all-trans* con fosfatidiletanolamina (relación: 2:1 ratio) (véase, por ejemplo, Eldred et al., *Nature* 361:724-6 (1993); véase también, Sparrow, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:4353-54 (2003)). Se cree que gran parte del pigmento lipofuscina indigerible se origina en las células fotorreceptoras; la deposición en el RPE tiene lugar por cuanto el RPE internaliza residuos membranosos que son descartados diariamente por las fotorreceptoras. No se cree que la formación de este compuesto tenga lugar por catálisis por alguna enzima, sino más bien que el A2E se forma por una reacción espontánea de ciclación. Además, el A2E tiene una estructura de bisretinoide de piridinio que una vez formada puede no degradarse enzimáticamente. La lipofuscina, y por lo tanto el A2E, se acumulan con el envejecimiento del ojo humano y también se acumula en una forma juvenil de degeneración macular llamada enfermedad de Stargardt, y en diversas otras distrofias retinales.

[00323] El A2E puede inducir un daño a la retina por intermedio de varios mecanismos diversos. En bajas concentraciones, el A2E inhibe la proteólisis normal en los lisosomas (Holz et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:737-43 (1999)). En concentraciones más elevadas, suficientes, el A2E puede actuar como un detergente lisosomotrópico cargado positivamente, que disuelve las membranas celulares, y puede alterar la función lisosomal, liberar proteínas proapoptóticas desde los mitochondria, y en última instancia causar la muerte de la célula (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)). El A2E es fototóxico e inicia la apoptosis inducida por la luz azul en las células de RPE (véase, *por ejemplo*, Sparrow et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 43:1222-27 (2002)). Al ser expuesto a la luz azul, se forman los productos fotooxidantes de A2E (*por ejemplo*, los epóxidos) que dañan las macromolécula celulares, incluido el ADN (Sparrow et al., *J. Biol. Chem.* 278(20):18207-13 (2003)). El A2E autogenera oxígeno singulete que reacciona con el A2E de manera de generar epóxidos en dobles enlaces carbono-carbono (Sparrow et al., *supra*). La generación de especies reactivas con el oxígeno al tener lugar la fotoexcitación del A2E ocasiona un daño por oxidación a la célula, siendo el resultado frecuente la muerte de la célula. Se ha descrito un método indirecto para bloquear la formación de A2E mediante la inhibición de la biosíntesis del precursor directo de A2E, *all-trans*-retinal (véase la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2003/0032078). Sin embargo, la utilidad del método descrito en la misma, es limitada por cuanto la generación de *all-trans* retinal es un componente importante del ciclo visual. Otras terapias descritas incluyen la neutralización del daño causado por especies radicales oxidantes mediante el uso de la mimética de superóxido-dismutasa (véase, *por ejemplo*, la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2004/0116403) y la inhibición de la C. oxidasa de citocromo A2E-inducido en las células retinales mediante fosfolípidos cargados negativamente (véase, *por ejemplo*, la Publicación de la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2003/0050283).

[00324] Los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente pueden ser útiles para prevenir, reducir, inhibir o disminuir la acumulación (es decir, la deposición) de A2E y de moléculas relacionadas con y/o derivadas a partir de A2E, en el RPE. Si bien no deseamos quedar comprometidos con ninguna teoría en particular, por el hecho de

el RPE es crítico para el mantenimiento de la integridad de las células fotorreceptoras, la prevención, reducción, o inhibición del daño al RPE puede inhibir la degeneración (es decir, acentuar la supervivencia o incrementar o prolongar la viabilidad de las células) de las células neuronales retinales, particularmente de las células fotorreceptoras. Los compuestos que se ligan específicamente con el A2E, o que interactúan con las moléculas relacionadas con y/o derivadas a partir de A2E, que afectan la formación o acumulación de A2E, pueden también reducir, inhibir, impedir, o disminuir uno o más efectos tóxicos del A2E o de las moléculas relacionadas con el A2E y/o de las moléculas derivadas a partir de del A2E, que tienen como resultado que las células neuronales retinales (inclusive una célula fotorreceptora) se dañe, se pierda, o se origine una degeneración neurológica, o que de alguna otra manera disminuya la viabilidad de las células neuronales retinales. Tales efectos tóxicos incluyen la inducción de la apoptosis, la autogeneración de oxígeno singlete y la generación de especies reactivas de oxígeno; la autogeneración de oxígeno siguiente de manera de formar A2E-epóxidos que inducen lesiones en el ADN, dañándose por lo tanto el ADN celular e induciéndose daños celulares; la disolución de las membranas celulares; la alteración de la función lisosomal; y la realización de la liberación de proteínas proapoptóticas desde los mitocondria.

[00325] En otras formas de realización, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar otras enfermedades o trastornos oftálmicos, por ejemplo, glaucoma, distrofia de los conos-bastoncillo (cone rod), desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica O debido a la hipertensión, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitrorretinopatía proliferante, distrofias retinales genéticas, distrofias, lesiones traumáticas en el nervio óptico (tal como debido a lesiones físicas, excesiva exposición a la luz, o luz láser), neuropatía óptica hereditaria, neuropatía debida a un agente tóxico o causada por

reacciones adversas a las drogas o por deficiencia de vitaminas, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con infección viral (citomegalovirus o herpes simplex virus), un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con SIDA, u otras formas de atrofia o degeneración retinal progresiva. En otra forma de realización específica, la enfermedad o trastorno resulta de lesiones mecánicas, lesiones químicas o inducidas por drogas, lesiones térmicas, lesiones por radiación, lesiones por luz, lesiones por láser. Los compuestos sujeto son útiles para tratar distrofias retinales tanto hereditarias como no hereditarias. Estos métodos son también útiles para prevenir lesiones oftálmicas debidas a factores ambientales tales como daño retinal oxidante inducido por la luz, daño retinal inducido por láser, "flash bomb injuri" (lesiones debidas a bombas de destello) o "light dazzle" (deslumbramiento luminoso), errores de refracción que incluyen a título no limitativo: la miopía (véase, por ejemplo, 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.

[00326] En otras formas de realización, en la presente se proveen métodos para inhibir la neovascularización (lo que incluye a título no limitativo el glicoma neovascular) en la retina mediante el uso de uno cualquiera o más de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo como se describe en detalle en la presente, incluyéndose un compuesto que tienen la estructura establecida en cualquiera de las Fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), y de las subestructuras de las mismas, y los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo específicos descritos en la presente. En determinadas otras formas de realización se describe métodos en los que se utilizan los compuestos descritos en la presente, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite, de una composición

que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable o adecuado (es decir, un vehículo farmacéuticamente aceptable o conveniente) y un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo como se describe con detalle en la presente, lo que incluye un compuesto que tiene la estructura establecida en cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), y en las subestructuras de las mismas, y los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo específicos descritos en la presente.

[00327] Solamente a título de explicación y sin que deseemos quedar vinculados con teoría alguna, y tal como se expone con más o detalle en la presente, los fotorreceptores de los bastoncillos adaptados a la oscuridad generan una demanda metabólica muy elevada (es decir, un gasto de energía (consumo de ATP) y un consumo de oxígeno. La hipoxia resultante puede causar y/o exacerbar la degeneración retinal, la que probablemente se incrementa bajo condiciones en las cuales la vasculatura retinal ya está comprometida, incluyéndose a título no limitativo condiciones tales como la retinopatía diabética, el edema macular, la maculopatía, LA oclusión de los vasos sanguíneos retinales (lo que incluye la oclusión venosa retinal y la oclusión arterial retinal), la retinopatía de los prematuros, las lesiones retinales relacionadas con la reperusión de isquemias, como también la forma húmeda de la AMD (degeneración macular relacionada con la edad). Por otra parte, la degeneración e hipoxia retinales pueden conducir a una neovascularización, lo que a su vez empeora la amplitud de la degeneración retinal. Los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos de la presente que modulan el ciclo visual pueden administrarse para impedir, inhibir y/o retardar la adaptación de las células fotorreceptoras de los bastoncillos a la oscuridad, y pueden por lo tanto reducir la demanda metabólica, con lo que se reduce la hipoxia y se inhibe la neovascularización.

[00328] A título de antecedente, el oxígeno es un metabólico crítico para la preservación de la función retinal en los

mamíferos, y la hipoxia retinal puede ser un factor en muchas enfermedades y trastornos retinales que tienen la isquemia como un componente. En la mayoría de los mamíferos (seres humanos inclusive) con un suministro vascular dual hacia la retina, la oxigenación de la retina interior tiene lugar a través de la microvasculatura retinal, que es escasa en comparación con los coriocapilares que suministran oxígeno hacia el RPE y hacia los fotorreceptores. Las diferentes redes vasculares de suministro crean una tensión de oxígeno no uniforme a través del espesor de la retina (Cringale et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43:1922-27 (2002)). La fluctuación del oxígeno a través de las capas retinales está relacionada tanto con las diferentes densidades capilares como con las disparidades en el consumo de oxígeno por las diversas neuronas y glia retinales.

[00329] La tensión local del oxígeno puede afectar de manera significativa la retina y su microvasculatura mediante la regulación de un conjunto de agentes vasoactivos, lo que incluyen, por ejemplo, el VEGF (vascular endotelial growth factor, factor del desarrollo endotelial vascular. Véase, *por ejemplo*, Werdich et al., *Exp. Eye Res.* 79:623 (2004); Arden et al., *Br. J. Ophthalmol.* 89:764 (2005)). Se cree que los fotorreceptores de los bastoncillos tienen el índice metabólico más elevado de cualquier célula en el cuerpo (véase, *por ejemplo*, Arden et al., *supra*). Durante la adaptación a la oscuridad, los fotorreceptores de los bastoncillos recuperan sus elevados niveles de calcio citoplásmico por medio de los canales de calcio cGMP-gated con la extrusión concomitante de iones sodio y agua. El flujo saliente de sodio desde la célula es un proceso ATP-dependiente, de modo tal que las neuronas retinales consumen hasta estimadamente cinco veces más oxígeno bajo condiciones escotópicas (es decir, baja adaptación a la oscuridad) en comparación con condiciones fotópicas (es decir, de adaptación a la luz). Por lo tanto, durante la adaptación característica a la oscuridad, de los fotorreceptores, la elevada demanda metabólica conduce a una reducción local

significativa de los niveles de oxígeno en la retina adaptada a la oscuridad (Ahmed et al, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 34:516 (1993)).

[00330] Si bien no deseamos quedar comprometidos con ninguna teoría en particular, es posible incrementar más aún la hipoxia retinal en la retina de sujetos que tienen enfermedades o condiciones tales como, por ejemplo, una oclusión en la vena retinal en la que la vasculatura retinal ya está comprometida. El incremento de la hipoxia puede incrementar la sensibilidad a la neovascularización retinal, que es una amenaza para la vista. La neovascularización es la formación de redes microvasculares funcionales nuevas, con perfusión de células rojas de la sangre, y es una característica de los trastornos retinales degenerativos, que incluyen a título no limitativo: retinopatía diabética, retinopatía de los prematuros, AMD húmedo y oclusiones centrales de la vena retinal. La prevención o inhibición de la adaptación de las células fotorreceptoras de los bastoncillos a la oscuridad, con lo que disminuye el gasto de energía y el consumo de oxígeno (es decir, se reduce la demanda metabólica) puede inhibir o retardar la degeneración retinal, y/o puede promover la regeneración de células retinales, inclusive de las células fotorreceptoras de los bastoncillos y de las células de RPE (retinal pigment epitelial, epiteliales de los pigmentos retinales), y puede reducir la hipoxia y puede inhibir la neovascularización.

[00331] En la presente se describen métodos para inhibir (es decir, para reducir, prevenir, frenar o retardar, de una manera biológicamente o estadísticamente significativa) la degeneración de las células retinales (inclusive de las células neuronales de la retina descritas en la presente y/o las células RPE) y/o para reducir (es decir, impedir o retardar, inhibir, eliminar de una manera biológicamente o estadísticamente significativa) la isquemia retinal. También se proveen métodos para inhibir (es decir, *reducir, prevenir, frenar o retardar*, de una manera biológicamente o estadísticamente significativa) la

neovascularización en el ojo, particularmente en la retina. Tales métodos comprenden poner en contacto la retina, y por lo tanto, poner en contacto las células retinales (incluyéndose las células neuronales de la retina tales como las células fotorreceptoras de los bastoncillos, y las células RPE) con por lo menos uno de los compuestos derivados de alcoxifenil amina descritos en la presente que inhibe por lo menos una *trans-cis* isomerasa de ciclo visual (lo que puede incluir la inhibición de la isomerización de un éster *all-trans*-retinil), bajo condiciones y en un momento que puedan impedir, inhibir o retardar la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo en la retina. Tal como se describe con mayor detalle en la presente, en formas de realización 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 manera interfiere con la actividad catalítica de la isomerasa. Por lo tanto, se inhibe o reduce la isomerización de un éster *all-trans*-retinil. El al menos un compuesto derivado de estrenilo (o composición que comprende al menos un compuesto) puede ser administrado a un sujeto que ha contraído y manifiesta una enfermedad o trastorno oftálmicos o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno oftálmicos, o a un sujeto que presenta o que está en riesgo de presentar una condición tal como la neovascularización retinal o isquemia retinal.

[00332] A título de antecedente, el ciclo visual (también denominado ciclo retinoide) se refiere a la serie de conversiones de enzima y mediadas por la luz entre las formas *11-cis* y *all-trans* de retinol/retinal que tienen lugar en las células fotorreceptoras y en las células de RPE (del pigmento del epitelio retinal) del ojo. En las células fotorreceptoras de los vertebrados, un fotón causa la isomerización del cromóforo *11-cis*-retinilideno en *all-trans*-retinilideno acoplado a los receptores de opsina visuales. Esta fotoisomerización desencadena cambios conformacionales de las opsinas, lo que, a

su vez, inicia la cadena bioquímica de reacciones denominada fototransducción (Filipek et al., *Annu. Rev. Physiol.* 65 851-79 (2003)). Después de la absorción de la luz y fotoisomerización de 11-*cis*-retinal a all-*trans* retinal, la regeneración del cromóforo visual es un paso crítico en el restablecimiento de los fotorreceptores a su estado adoptado a la oscuridad. La regeneración del pigmento visual requiere que el cromóforo sea convertido de regreso a su configuración- 11-*cis* (tema éste examinado en: McBee et al., *Prog. Retin. Eie Res.* 20:469-52 (2001)). El cromóforo se libera desde la opsina, y se reduce en el fotorreceptor por retinol dehidrogenasas. El producto, all-*trans*-retinol, está atrapado en el RPE (retinal pigment epithelium) adyacente, en forma de ésteres de ácidos grasos insolubles en estructuras subcelulares conocidas como retinosomas (Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-78 (2004)).

[00333] Durante el ciclo visual en las células receptoras de los bastoncillos, el cromóforo 11-*cis* retinal dentro de la molécula de pigmento visual, que recibe la denominación de rodopsina, absorbe un fotón de luz y es isomerizada hacia la configuración all-*trans*, con lo que se activa la cascada de la fototransducción. La rodopsina es un receptor acoplado a proteína G, GPCR (G-protein coupled receptor) que consiste en hélices que abarcan siete membranas que están interconectadas mediante bucles extracelulares y citoplásmicos. Cuando la forma all-*trans* del retinoide está todavía covalentemente ligado a la molécula del pigmento, el pigmento lleva la denominación de metarodopsina, que existe en diferentes formas (*por ejemplo*, metarodopsina I y metarodopsina II). El retinoide all-*trans* seguidamente se hidroliza y el pigmento visual se halla en forma de apoproteína, opsina, que también lleva la denominación de apo-rodopsina en la técnica y en la presente. Este retinoide all-*trans* es transportado o acompañado (chaperoned) hacia fuera de la célula fotorreceptora y a través del espacio extracelular hacia las células de RPE, donde el retinoide se convierte en el isómero 11-*cis*. Se cree que el movimiento de los retinoides

entre el RPE y las células fotorreceptoras es llevado a cabo por diferentes polipéptidos acompañantes (chaperone polipeptides) en cada uno de los tipos de células. Véase Lamb et al., *Progress in Retinal y Eye Research* 23:307-80 (2004).

[00334] Bajo condiciones de luz, la rodopsina transita de manera continua a través de las tres formas: rodopsina, metarodopsina, y apo-rodopsina. Cuando la mayor parte del pigmento visual se halla en forma de rodopsina (es decir, ligado con 11-*cis* retinal), la célula fotorreceptora del bastoncillo se halla en un estado "adaptado a la oscuridad". Cuando el pigmento visual se halla predominantemente en la forma de metarodopsina (es decir, ligado con all-*trans*-retinal), el estado de la célula fotorreceptora lleva la denominación de "adaptado a la luz", y cuando el pigmento visual es apo-rodopsina (o opsina) y ya no lleva cromóforo ligado, se considera que la célula fotorreceptora "ha agotado su rodopsina". Cada uno de los tres estados tiene diferentes requerimientos en materia de energía, y se consumen diferentes niveles de ATP y de oxígeno. En el estado adaptado a la oscuridad, la rodopsina no tiene un efecto reguladora sobre los canales catiónicos, que están abiertos, siendo el resultado un flujo ingresante de cationes (Na^+ / K^+ y Ca^{2+}). Para mantener el nivel adecuado de estos cationes en las células durante el estado oscuro, las células fotorreceptoras transportan activamente los cationes hacia fuera de la célula por medio de bombas ATP-dependientes. Por lo tanto, el mantenimiento de esta "corriente oscura" requiere una gran cantidad de energía, siendo el resultado una gran demanda metabólica. En el estado adaptado a la luz, la metarodopsina desencadena un proceso de cascada enzimática que resulta en la hidrólisis de GMP, que a su vez cierra los canales catión-específicos en la membrana de las células fotorreceptoras. En el estado de rodopsina agotada, el cromóforo se hidroliza a partir de metarodopsina de manera de formar la apoproteína, la opsina (apo-rodopsina), que regula parcialmente los canales de catión de manera tal que las células fotorreceptoras de los

bastoncillos presentan una corriente atenuada en comparación con el fotorreceptor en el estado adaptado a la oscuridad, resultando una demanda metabólica moderada.

[00335] Bajo condiciones de luz normales, la incidencia de los fotorreceptores de los bastoncillos en el estado adaptado a la oscuridad, es pequeña, en general del dos por ciento o menos, y las células se hallan primariamente en los estados adaptados a la luz o de rodopsina agotada, lo cual en su conjunto tiene como resultado una demanda metabólica relativamente baja en comparación con las células que se encuentran en el estado adaptado a la oscuridad. Sin embargo, de noche, la incidencia relativa del estado de los fotorreceptores adaptados a la oscuridad aumenta profundamente, debido a la ausencia de la adaptación a la luz y a la operación continúa de ciclo visual "oscuro" en las células de RPE, lo que puede abastecer las células fotorreceptoras de los bastoncillos con 11-*cis*-retinal. Este corrimiento hacia la adaptación a la oscuridad, de los fotorreceptores de los bastoncillos ocasiona un incremento en la demanda metabólica (es decir, causa un mayor consumo de ATP y de oxígeno), lo que en última instancia conduce a la hipoxia retinal y la subsiguiente iniciación de la angiogénesis. La mayoría de las lesiones isquémicas en la retina tienen por lo tanto lugar en la oscuridad, por ejemplo de noche durante el sueño.

[00336] Si bien no deseamos quedar comprometidos con ninguna teoría en particular, la intervención terapéutica durante el ciclo visual "oscuro" puede impedir la hipoxia retinal y la neovascularización que son causadas por la elevada actividad metabólica en la célula fotorreceptora del bastoncillo, adaptada a la oscuridad. A título de ejemplo solamente, la alteración del ciclo visual "oscuro" mediante la administración de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, que es un inhibidor de la isomerasa, la rodopsina (es decir, ligado a 11-*cis* retinal) puede reducirse o agotarse, impidiéndose o inhibiéndose la adaptación a la oscuridad, de los fotorreceptores de los

bastoncillos. Esto a su vez puede producir la demanda metabólica de la retina, con lo que se atenúa la demanda nocturna de isquemia retinal y la neovascularización, por lo que se inhibe o retarda la degeneración de la retina.

[00337] En una forma de realización, por lo menos uno de los compuestos descritos en la presente (es decir un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo como se describe en detalle en la presente, incluyéndose un compuesto que tiene la estructura establecida en una cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), y en las sub estructuras de las mismas, y los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo específicos que, por ejemplo bloquea, reduce, inhibe o de alguna otra manera atenúa la actividad catalítica de una isomerasa de ciclo visual de una manera estadística o biológicamente significativa, puede impedir, inhibir o retardar la adaptación a la oscuridad, de la célula fotorreceptora de bastoncillo, con lo que se inhibe (es decir, se reduce, elimina, impide o retarda la progresión de, o se disminuye de una manera estadística o biológicamente significativa) la degeneración de las células retinales (o se refuerza la supervivencia de las células de la retina) de la retina de un ojo. En otra forma de realización, los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo pueden impedir o inhibir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo, con lo que se reduce la isquemia (es decir, se disminuye, impide, inhibe o retarda la progresión de la isquemia de una manera estadística o biológicamente significativa). Y en otra forma de realización, cualquiera de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente puede impedir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo, con lo que se inhibe la neovascularización en la retina de un ojo. Por lo tanto, en la presente se provee métodos para inhibir la degeneración de las células de la retina, para inhibir la neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto, y para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, en la que el método

comprende administrar por lo menos un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente, bajo condiciones y en un momento suficientes para impedir, inhibir, o retardar la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo. Estos métodos y composiciones son por lo tanto útiles para tratar una enfermedad o trastorno oftálmicos, los cuales incluyen a título no limitativo, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de los prematuros, o las lesiones retinales relacionadas con la perfusión de isquemia.

[00338] Los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente (es decir, un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo como se describe en detalle en la presente, incluyéndose un compuesto que tiene una estructura establecida en una cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb), y en las sub estructuras de las mismas, y los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo específicos descritos en la presente) pueden impedir (es decir, retardar, frenar, inhibir o disminuir) la recuperación del cromóforo de pigmento visual, lo que puede impedir o inhibir o retardar la formación de retinales y puede incrementar el nivel de los ésteres de retinilo, lo que perturba el ciclo visual, inhibir la regeneración de la rodopsina, y que impide, frena, retarda o inhibe la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo. En determinadas formas de realización, cuando la adaptación a la oscuridad, de las células fotorreceptoras de los bastoncillos se impide en la presencia del compuesto, la adaptación a la oscuridad se impide de manera sustancial, y la cantidad o porcentaje de las células fotorreceptoras de los bastoncillos que han agotado su rodopsina o que se han adaptado a la luz, aumenta en comparación con la cantidad o porcentaje de células que han agotado su rodopsina o que se han adoptado a la luz en la ausencia del agente. Por lo tanto, en determinados formas de realización cuando se impide

(es decir, se impide de manera sustancial) la adaptación a la oscuridad, de las células fotorreceptoras de los bastoncillos, solamente por lo menos 2 % de las células fotorreceptoras de los bastoncillos se han adaptado a la luz, lo que es similar al porcentaje o cantidad de células que se hallan en un estado adaptado a la oscuridad, durante condiciones normales de luz. En determinadas formas de realización distintas, al menos 5-10 %, 10-20 %, 20-30 %, 30-40 %, 40-50 %, 50-60 %, o 60-70 % de las células fotorreceptoras de los bastoncillos se han adaptado a la oscuridad después de la administración de un agente. En otras formas de realización, el compuesto actúa de manera de retardar la adaptación a la oscuridad, en la presencia del compuesto, de las células fotorreceptoras de los bastoncillos, que puede ser retardada en 30 minutos, una hora, dos horas, tres horas o cuatro horas en comparación con la adaptación a la oscuridad, de los fotorreceptores de bastoncillos en la ausencia del compuesto. En cambio, cuando se administra un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo de manera tal que el compuesto inhibe de manera efectiva la isomerización de substratos durante condiciones adaptadas a la luz, se administra el compuesto de una manera tal de minimizar el porcentaje de las células fotorreceptoras de los bastoncillos que se han adaptado a la oscuridad, por ejemplo, solamente el 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, o 25 % de los fotorreceptores de bastoncillo se han adaptado a la oscuridad (Véase por ejemplo, la Publicación de Patentes de los EE.UU. N.º 2006/0069078; la Solicitud de Patente N.º PCT/US2007/002330).

[00339] En la retina, en la presencia de por lo menos un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo, la regeneración de la rodopsina en una célula fotorreceptora de bastoncillo puede inhibirse, o es posible reducir la velocidad de la regeneración (es decir, se puede inhibirla, reducirla, o disminuirla de una manera estadística o biológicamente significativa), al menos en parte, mediante la prevención de la formación de retinals, reduciéndose el nivel de los retinales,

y/o incrementándose el nivel de los retinil ésteres. Para determinar el nivel de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastoncillo, es posible determinar a nivel de regeneración de la rodopsina (lo que puede llamarse un primer nivel) antes de permitir el contacto entre un compuesto y la retina (es decir, antes de la administración del agente). Después de un intervalo de tiempo suficiente para que el compuesto y la retina y las células de la retina interactúen (es decir, después de la administración del compuesto), es posible determinar el nivel de la regeneración de la rodopsina (lo que puede denominarse un segundo nivel). Una disminución en el segundo nivel en comparación con el primer nivel, indica que el compuesto inhibe la regeneración de la rodopsina. El nivel de la regeneración de la rodopsina puede determinarse después de cada dosis, o después de cualquier cantidad de dosis, y a lo largo del régimen terapéutico para caracterizar el efecto del agente sobre la regeneración de la rodopsina.

[00340] En determinadas formas de realización, el sujeto que necesite tratamientos descritos en la presente, puede tener una enfermedad o trastorno que tiene como resultado u ocasiona un deterioro de la capacidad de los fotorreceptores de los bastoncillos para regenerar rodopsina en la retina. A título de ejemplo, la inhibición de la regeneración de la rodopsina (o la reducción de la velocidad de la regeneración de la rodopsina) puede ser sintomático en pacientes con diabetes. Además de determinar el nivel de regeneración de la rodopsina en el sujeto que tiene diabetes, antes y después de la administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente, también es posible caracterizar el efecto del compuesto mediante la comparación de la inhibición de la regeneración de rodopsina en un primer sujeto (o en un primer grupo o pluralidad de sujetos) a los cuales se administra el compuesto, con un segundo sujeto (o segundo grupo o pluralidad de sujetos) que tiene diabetes pero que no recibe el agente.

[00341] En otra forma de realización, se provee un método para prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo en una retina, que comprende poner en contacto la retina y por lo menos uno de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente (es decir, un compuesto como descrito en detalle en la presente, incluyéndose un compuesto que tiene la estructura como la establecida en una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), y en las sub estructuras de las mismas, y los compuestos amino alcoxifenil-ligados específicos descritos en la presente), bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la interacción entre el agente y una isomerasa presente en una célula de la retina (tales como una célula de RPE). Es posible determinar un primer nivel de 11-*cis*-retinal en una célula fotorreceptora de bastoncillo en la presencia del compuesto, y comparárselo 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 a la oscuridad, de la célula fotorreceptora de bastoncillo, se indica cuando el primer nivel de 11-*cis*-retinal es inferior al segundo nivel de 11-*cis*-retinal.

[00342] La inhibición de la regeneración de la rodopsina puede también incluir incrementar el nivel de los 11-*cis*-retinil ésteres presentes en la célula de RPE en la presencia del compuesto en comparación con el nivel de los 11-*cis*-retinil ésteres presentes en la célula de RPE en la ausencia del compuesto (es decir, antes de la administración del agente). Puede utilizarse una técnica de formación de imágenes de fotones para visualizar y analizar las estructuras de retinosoma en el RPE; se cree que estas estructuras almacenan ésteres (véase, por ejemplo, Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-83 (2004), Epub 2004 enero 26.). Puede determinarse un primer nivel de retinil ésteres antes de la administración del compuesto, y puede determinarse un segundo nivel de retinil ésteres después de la administración de una primera dosis o cualquier dosis

subsiguiente; un incremento en el segundo nivel en comparación con el primer nivel, indica que el compuesto inhibe la regeneración de la rodopsina.

[00343] Los retinil ésteres pueden analizarse mediante HPLC de gradientes de acuerdo con 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 all-*trans* retinales, es posible extraer los retinoides mediante un método basado en formaldehído (véase, por ejemplo, Suzuki et al., *Vis. Res.* 28:1061-70 (1988); Okajima y Pepperberg, *Exp. Eye Res.* 65:331-40 (1997)) o mediante un método basado en hidroxilamina (véase, por ejemplo, Groenendijk et al., *Biochim. Biofis. Acta.* 617:430-38 (1980)) antes de su análisis en HPLC isocrático (véase, por ejemplo, Trevino et al., *supra*). Los retinoides puede ser supervisados mediante espectrofotometría (véase, por ejemplo, Maeda et al., *J. Neurochem.* 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002)).

[00344] En otra forma de realización de los métodos descritos en la presente para tratar una enfermedad o trastorno oftálmicos, para inhibir la degeneración de las células retinales (o para reforzar la supervivencia de las células de la retina), para inhibir la neovascularización, y para reducir la isquemia en la retina, impedir o inhibir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo en la retina, comprende incrementar el nivel de la 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 ello, prevenir, retardar o inhibir la adaptación a la oscuridad, de la célula fotorreceptora de bastoncillo puede alterar la relación entre la apo-rodopsina y la rodopsina. En formas de realización particulares, prevenir, retardar o inhibir la adaptación a la oscuridad, mediante la administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente puede



incrementar la relación entre el nivel de apo-rodopsina y el nivel de rodopsina en comparación con la relación en la ausencia del agente (por ejemplo, antes de la administración del agente). Un incremento en la relación (es decir, un incremento estadística o biológicamente significativo) de la apo-rodopsina con respecto a la rodopsina indica que el porcentaje o cantidad de las células fotorreceptoras de los bastoncillos que han agotado su rodopsina, ha aumentado, y que el porcentaje de las células fotorreceptoras de los bastoncillos que se han adaptado a la oscuridad, ha disminuido. La relación entre apo-rodopsina y rodopsina puede determinarse a lo largo de la terapia de manera de supervisar el efecto del agente.

[00345] La determinación o caracterización de la capacidad del compuesto para prevenir, retardar o inhibir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo puede determinarse mediante estudios efectuados en modelos animales. El nivel de la rodopsina y la relación entre la apo-rodopsina y la rodopsina puede determinarse antes de la administración (lo que puede llamarse un primer nivel o una primera relación, respectivamente) del agente, y luego después de la administración de una segunda dosis, o cualquier dosis subsiguiente del agente (lo que puede llamarse un segundo nivel o segunda relación, respectivamente), para determinar y para demostrar que el nivel de apo-rodopsina es mayor que el nivel de la apo-rodopsina en la retina de animales que no han recibido el agente. El nivel de rodopsina en las células fotorreceptoras de los bastoncillos puede determinarse de acuerdo con métodos practicados en la técnica y provistos en la presente (véase, por ejemplo, Yan et al. *J. Biol. Chem.* 279:48189-96 (2004)).

[00346] Un sujeto que necesite un tratamiento de este tipo puede ser un humano o puede ser un primate no humano u otro animal (es decir, para un uso veterinario), que ha desarrollado los síntomas de una enfermedad o trastorno oftálmicos o que se halle en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno oftálmicos. Los ejemplos de primates no humanos y de otros

animales incluyen a título no limitativo los animales de granja, mascotas, y animales zoológicos (*por ejemplo, caballos, vacas, búfalos, llamas, caprinos, conejos, gatos, perros, chimpancés, orangutanes, gorilas, monos, elefantes, osos, felinos grandes, etc.*).

[00347] En la presente también se proveen métodos para inhibir (reducir, retardar, prevenir) la degeneración y para reforzar la supervivencia de las células neuronales de la retina (prolongar la viabilidad de las células), que comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilodescrito en detalle en la presente, lo que incluye un compuesto que tenga cualquiera de las estructuras establecidas en las Fórmulas (I), (II), (IIa) y (IIb) y subestructuras de las mismas, y los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo específicos mencionados en la presente. Las células neuronales de la retina incluyen las células fotorreceptoras, las células bipolares, las células horizontales, las células ganglionares, y las células amacrinas. En otra forma de realización, se proveen métodos para reforzar la supervivencia o para inhibir la degeneración de una célula retinal madura, tal como una célula de RPE o una célula glial de Müller. En otras formas de realización, se revela un método para prevenir o inhibir la degeneración de los fotorreceptores en un ojo del sujeto. Un método que impide o inhibe la degeneración de los fotorreceptores puede incluir un método para restaurar la función fotorreceptora en un ojo de un sujeto. Tales métodos comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo como descrito en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable (*es decir, un excipiente o vehículo*). Más específicamente, estos métodos comprenden administrar a un sujeto un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente, incluyéndose un compuesto que tiene una cualquiera de las

estructuras establecidas en las Fórmulas (I), (II), (IIa) y (IIb) o de la subestructuras de las mismas, descritas en la presente. Si bien no deseamos quedar comprometidos con ninguna teoría, los compuestos descritos en la presente pueden inhibir un paso de isomerización del ciclo del retinoide (*es decir*, ciclo visual) y/o puede frenar el flujo de los cromóforos en un ciclo de retinoides en el ojo.

[00348] La enfermedad oftálmica puede ser el resultado, al menos en parte, de la acumulación del (de los) pigmento(s) de lipofuscina y/o de la acumulación de A2E (*N*-retiniliden-*N*-retiniletaennolamina) en el ojo. Por lo tanto, en determinadas formas de realización, se proveen métodos para inhibir o impedir la acumulación de uno o más pigmentos de lipofuscina y/o de 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 unido a alcoxifenilo como descrito con detalle en la presente, incluyéndose un compuesto que tiene la estructura establecida en una cualquiera de las Fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa) y (IIb) o en las subestructuras de ellas.

[00349] Puede administrarse un compuesto de amina unido a alcoxifenilo a un sujeto que tiene un exceso de retinoide en un ojo (*por ejemplo*, un exceso de 11-*cis*-retinol o de 11-*cis*-retinal), un exceso de producto de desecho de retinoide, o de compuestos intermedios en el reciclado de all-*trans*-retinal, o similar. Los métodos descritos en la presente y practicados en la técnica, pueden ser utilizados para determinar si el nivel de uno o más retinoides endógenos en un sujeto se han alterado (incrementado o disminuido de una manera estadísticamente significativa o biológicamente significativa) durante o después de la administración de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente. La rodopsina, que está compuesta de la proteína opsina y retinal (una forma de vitamina A), está situada en la membrana de la célula fotorreceptora en la retina del ojo, y cataliza el único paso sensible a la luz, en la

visión. El cromóforo 11-cis-retinal está situado en un bolsillo (pocket) de la proteína y se isomeriza en all-trans retinal cuando se absorbe la luz. La isomerización de retinal conduce a un cambio de la forma de la rodopsina, que desencadena una cascada de reacciones que conducen a un impulso nervioso que se transmite al cerebro por intermedio del nervio óptico.

[00350] Se revelan métodos para determinar los niveles de retinoide endógeno en el ojo de un vertebrado en, por ejemplo, la Publicación de Solicitudes de Patente de los EE.UU. 2005/0159662 (cuya revelación se incorpora en la totalidad en la presente a título de referencia). Se conocen otros métodos para determinar los niveles de retinoide endógeno en un sujeto, que son útiles para determinar si los niveles de tales retinoides son superiores a un intervalo normal, e incluyen por ejemplo el análisis mediante HPLC (high pressure liquid chromatography, cromatografía líquida de alta presión) en una muestra biológica tomada de un sujeto. Por ejemplo, es posible determinar los niveles de retinoide en una muestra biológica que es una muestra de sangre (lo que incluye suero o plasma) tomada de un sujeto. Una muestra biológica puede también incluir fluido vítreo, humor acuoso, fluido intraocular, fluido subretinal, o lágrimas.

[00351] Por ejemplo, es posible obtener una muestra de sangre de un sujeto, y es posible separar diferentes compuestos de retinoide y determinar los niveles de uno o más de los compuestos retinoide en la muestra, y analizarlos mediante HPLC (cromatografía líquida de alta presión en fase normal), (por ejemplo, con un HPLC de HP1100 y una columna Beckman, Ultrasfere-Si, 4,6 mm x 250 mm mediante el uso de acetato de etilo al 10 % / hexano al 90 % con un caudal de 1,4 ml/minuto). Los retinoides pueden detectarse por ejemplo mediante detección a 325 nm por medio del uso de un detector de conjunto de diodos y con software HP Chemstation A.03.03. Puede determinar un exceso de retinoides, por ejemplo, por comparación del perfil de retinoides (es decir, comparación cualitativa, por ejemplo, la identidad de compuestos específicos, y comparación cuantitativa,

por ejemplo, el nivel de cada compuesto específico) en la muestra, con una muestra tomada de un sujeto normal. Las personas con pericia en la técnica que estén acostumbrados a tales ensayos y técnicas comprenderán fácilmente que se incluyen controles adecuados.

[00352] Tal como se utiliza en la presente, los niveles incrementados o excesivos de retinoide endógeno, tales como 11-*cis*-retinol o 11-*cis*-retinal, se refieren a niveles de retinoide endógeno superiores a los que se encuentran en un ojo sano de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto de amina unido a alcoxifenilo interviene en la eliminación del requerimiento de retinoide endógeno. En determinadas formas de realización, el nivel de retinoide endógeno puede compararse antes y después de haberse administrado una dosis o varias dosis de un compuesto de amina unido a alcoxifenilo a un sujeto a efectos de determinar el efecto del compuesto sobre los niveles de los retinoides endógenos en el sujeto.

[00353] En otra forma de realización, los métodos descritos en la presente para tratar una enfermedad o trastorno oftálmicos, para inhibir la neovascularización, y para reducir la isquemia en la retina, comprenden administrar por lo menos uno de los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente, con lo que se lleva a cabo una disminución en la demanda metabólica, lo que incluye llevar a cabo una reducción en el consumo de ATP y en el consumo de oxígeno en las células fotorreceptoras de los bastoncillos. Tal como se describe en la presente, el consumo de ATP y de oxígeno en una célula fotorreceptora de bastoncillo adaptada a la oscuridad, es mayor que en las células fotorreceptoras de los bastoncillos que se han adaptado a la oscuridad o que han agotado su rodopsina; por lo tanto, el uso de los compuestos en los métodos descritos en la presente puede reducir el consumo de ATP en las células fotorreceptoras de los bastoncillos a las que se les impide, inhibe o retarda su adaptación a la oscuridad, en comparación

con las células fotorreceptoras de los bastoncillos que se han adaptado a la oscuridad tales como las células antes de la administración de o antes de su contacto con, el compuesto, o las células que nunca han estado expuestos al compuesto).

[00354] Por ello los métodos descritos en la presente que pueden prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo, pueden reducir la hipoxia (es decir, reducirla de una manera estadísticamente o biológicamente significativa) en la retina. Por ejemplo, el nivel de la hipoxia (un primer nivel) puede ser determinado antes de la iniciación del régimen de tratamiento, es decir, antes de la primera dosificación del compuesto (o de una composición, como se describe en la presente, que comprende el compuesto). El nivel de hipoxia (por ejemplo, un segundo nivel) puede ser determinado después de la primera dosificación, y/o después de cualquier dosificación segunda o subsiguiente, a efectos de supervisar y caracterizar la hipoxia a lo largo del régimen de tratamiento. Una disminución (reducción) en el segundo nivel (o en cualquier nivel subsiguiente) de hipoxia en comparación con el nivel de hipoxia antes de la administración inicial, indica que el compuesto y el régimen de tratamiento impiden la adaptación a la oscuridad, de las células fotorreceptoras de los bastoncillos, y que puede utilizárselos para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos. El consumo de oxígeno, la oxigenación de la retina, y/o la hipoxia en la retina, pueden ser determinados mediante la medición de la fluorescencia de las flavoproteínas en la retina (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 4,569,354). Otro método dado a título de ejemplo es la oximetría retinal que mide la saturación de oxígeno en la sangre en los grandes vasos de la retina cerca del disco óptico. Tales métodos pueden utilizarse para identificar y determinar el grado de hipoxia retinal antes de que sea posible detectar cambios en la arquitectura de los vasos de la retina.

[00355] Una muestra biológica puede ser una muestra de sangre (a partir de la cual puede prepararse suero o plasma), especímenes de biopsia, fluidos corporales *por ejemplo*, fluido vítreo, humor acuoso, humor intraocular, fluido subretinal, o lágrimas), explantes de tejido, cultivos de órganos, o cualquier otra preparación de tejidos o de células tomadas de un sujeto o de una fuente biológica. La expresión "muestra" puede referirse además a una preparación de tejidos o de células en las que la integridad morfológica o el estado físico se han destruido o alterado, *por ejemplo*, por disección, disociación, solubilización, fraccionamiento, homogenización, extracción bioquímica o química, pulverización, liofilización, sonicación, o cualquier otro medio para procesar una muestra derivada de un sujeto o de una fuente biológica. El sujeto o la fuente biológica puede ser un humano o un animal no humano. Un cultivo de células primarias (*por ejemplo*, un cultivo de células retinales), o una cepa de células adaptadas mediante cultivo, lo que incluye a título no limitativo cepas de células diseñadas genéticamente, que pueden contener secuencias de ácido nucleico cromosómicamente integradas o episomales recombinantes, cepas de células inmortales o inmortalizables, cepas de células híbridas, cepas de células diferenciadas o diferenciables, cepas de células transformadas, y similares. Puede haber células retinales maduras, incluyéndose las células neuronales de la retina, células de RPE, y células gliales de Müller, en forma aislada tornadas de una muestra biológica, como se describe en la presente. *Por ejemplo*, es posible obtener la célula retinal madura a partir de un cultivo de células primarias o a largo plazo, o es posible que se encuentren presentes o hayan sido aisladas a partir de la muestra biológica obtenida de un sujeto (que puede ser un humano o un animal no humano):

[00356] Células retinales

[00357] La retina es una capa delgada de tejido nervioso situado entre el cuerpo vítreo y el corioide en el ojo. Las principales características en la retina son la fovea, la

mácula, y el disco óptico. La retina es más gruesa cerca de las secciones posteriores, y se hace más delgada cerca de la periferia. La mácula está situada en la parte posterior de la retina y contiene la fovea y la foveola. La foveola contiene el área de máxima densidad de los conos, y por lo tanto, imparte la máxima agudeza visual en la retina. La foveola se halla contenida dentro de la fovea, que se halla contenida dentro de la mácula.

[00358] The porción periférica de la retina incrementa el campo de visión. La retina periférica se extiende delante de los cuerpos ciliares, y está dividida en cuatro regiones: la cercana a la periferia (la más posterior), la parte semi periférica, la periferia lejana, y la ora serrata (la más anterior). La expresión "ora serrata" designa la terminación de la retina.

[00359] La expresión "neurona" o (célula nerviosa), tal como se entiende en la técnica y se utiliza en la presente, se refiere a una célula que se origina a partir de precursores de células neuroepiteliales. Las neuronas maduras (es decir, las células completamente diferenciadas) presentan diversos marcadores antigénicos específicos. Las neuronas pueden clasificarse desde el punto de vista funcional en tres grupos: (1) neuronas aferentes (o neuronas sensoriales) que transmiten información hacia el cerebro para la percepción consciente y la coordinación motora; (2) las neuronas motoras que transmiten comandos a los músculos y glándes; y (3) la interneuronas que tienen la responsabilidad del conjunto de circuitos locales; y (4) las interneuronas de proyección que relevan información desde una región del cerebro y que, por ello, tienen axones largos. Las interneuronas procesan información dentro de subregiones específicas del cerebro y tienen axones relativamente más cortos. Típicamente una neurona tiene cuatro regiones definidas: los cuerpos de la célula (o los somas); un axón; dendritas; y terminales presinápticos. Las dendritas sirven como la entrada primaria de información procedente de otras células neurales. El axón lleva las señales eléctricas que

se han iniciado en los cuerpos de células hacia otras neuronas o hacia los órganos efectores. En los terminales presinápticos, la neurona transmite información a otra célula (la célula posináptica), que puede ser otra neurona, una célula muscular, o una célula secretora.

[00360] La retina está compuesta de varios tipos de células neuronales. Tal como se describe en la presente, los tipos de células neuronales de la retina que pueden ser cultivadas in vitro mediante este método incluyen las células fotorreceptoras, las células ganglionares, y las interneuronas tales como las células bipolares, las células horizontales, y las células amadrinas. Los fotorreceptores son células neurales reactivas a la luz, y comprenden dos clases principales, los bastoncillos y los conos. Los bastoncillos intervienen en la visión escotópica o de luz tenue, mientras que la visión fotópica o de luz brillante se origina en los conos. Muchas enfermedades neurodegenerativas, tales como el AMD, que tienen como resultado la ceguera, afectan los fotorreceptores.

[00361] Al extenderse desde sus cuerpos celulares, los fotorreceptores tienen dos regiones morfológicamente distintas, los segmentos interior y exterior. El segmento exterior está situado más alejado con respecto a los cuerpos de las células fotorreceptoras, y contiene discos que convierten la luz ingresante en impulsos eléctricos (fototransducción). El segmento exterior está fijado al segmento interior mediante un cilio muy pequeño y frágil. El tamaño y la forma de los segmentos exteriores varía entre bastoncillos y conos, y dependen de la posición dentro de la retina. Véase Hogan, "Retina" en *Histology of the Human Eye: an Atlas and Text Book* (Hogan et al. (eds). WB Saunders; Philadelphia, PA (1971)); *Eye and Orbit*, 8^t Ed., Bron et al., (Chapman y Hall, 1997).

[00362] Las células ganglionares son neuronas de salida que transportan información desde las interneuronas de la retina (incluyéndose las células horizontales, las células bipolares, las células amacrinas) hacia el cerebro. Las células bipolares

reciben su nombre por su morfología, y reciben ingresos procedentes de los fotorreceptores, están conectados a las células amadrinas, y envían información radialmente hacia las células ganglionares. Las células amadrinas tienen procesos paralelos al plano de la retina y típicamente tienen una salida inhibidora hacia las células ganglionares. Las células amadrinas frecuentemente se subclasifican en neurotransmisores o neuromoduladores o péptidos (tales como calretinina o calbindina) e interactúan entre sí, con las células bipolares, y con los fotorreceptores. Las células bipolares son interneuronas que reciben su denominación de acuerdo con su morfología; las células bipolares reciben entradas de los fotorreceptores, y envían la entrada a las células ganglionares. Las células horizontales modulan y transforman la información visual procedente de grandes cantidades de fotorreceptores, y tienen una integración horizontal (mientras que las células bipolares releven información radialmente a través de la retina).

[00363] Las otras células retinales que pueden estar presentes en los cultivos de células retinales descritos en la presente incluyen las células gliales, tales como las células gliales de Müller, y las células RPE (retinal pigment epithelial, epiteliales de pigmentos retinales). Las células gliales rodean los cuerpos de las células nerviosas y los axones. Las células gliales no transportan impulsos eléctricos, pero contribuyen al mantenimiento de la función normal del cerebro. Los glia de Müller, el tipo de células gliales predominantes dentro de la retina, proveen soporte estructural a la retina e intervienen en el metabolismo de la retina (por ejemplo, contribuyen a la regulación de las concentraciones iónicas, a la degradación de los neurotransmisores, y remueven determinados metabolitos (véase, por ejemplo, Kljavin et al., *J. Neurosci.* 11:2985 (1991))). Las fibras de Müller (también conocidos como fibras sustentaculares de la retina) son células sustentaculares neurogliales de la retina que pasan a través de la retina desde la membrana interna limitadora hacia las bases de los

bastoncillos y conos, donde forman una fila de complejos de unión.

[00364] Las células RPE (Retinal pigment epithelial cells) forman la capa más externa de la retina, separada de los coroides enriquecidos en vasos sanguíneos, por la membrana de Bruch. Las células de RPE son un tipo de célula epitelial fagocítica, con algunas funciones que son similares a las de los macrófagos, están situados inmediatamente por debajo de los fotorreceptores retinales. La superficie dorsal de la célula de RPE está estrechamente adosada a los extremos de los bastoncillos, y a medida que los discos se desprenden del segmento exterior de los bastoncillos, son internalizados y digeridos por las células de RPE. Tiene lugar un proceso similar con el disco de los conos. Las células de RPE también producen, almacenan y transportan una variedad de factores que contribuyen a la función normal y a la supervivencia de los fotorreceptores. Otra función de las células de RPE es la de reciclar la vitamina A medida que se mueve entre los fotorreceptores y el RPE durante la luz y la adaptación a la oscuridad, en el proceso conocido como ciclo visual.

[00365] En la presente se describe un sistema de cultivos de células in vitro a largo plazo que permite y promueve la supervivencia en cultivo de células retinales maduras, incluidos neuronas retinales, durante al menos 2-4 semanas, a lo largo de más 2 meses, o durante hasta 6 meses. El sistema de cultivo de células puede utilizarse para identificar y caracterizar los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo que son útiles en los métodos descritos en la presente para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno oftálmicos o para prevenir o inhibir la acumulación en el ojo, de lipofuscina(s) y/o de A2E. Se aíslan células retinales a partir de tejido no embrionario, no tumorigeno, y que no ha sido inmortalizado mediante ningún método tal como, por ejemplo, transformación o infección con un virus oncógeno. El sistema de cultivo de células comprende la totalidad de los principales tipos de células retinales

(fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amadrinas, y células de gangliones), y también puede incluir otras células retinales maduras tales como células epiteliales de pigmento retinal y células gliales de Müller.

[00366] Por ejemplo, es posible obtener una muestra de sangre a partir de un sujeto, y es posible separar diferentes compuestos retinoides y analizar diferentes niveles de uno o más de los compuestos retinoides presentes en la muestra mediante HPLC (high pressure liquid chromatography) de fase normal (por ejemplo, con un HPLC HP1100 HPLC y una columna Beckman, Ultrasfere-Si, 4,6 mm x 250 mm que utiliza acetato de etilo al 10 % / hexano al 90% con un caudal de 1,4 ml/minuto). Los retinoides pueden detectarse mediante por ejemplo su detección a 325 nm mediante el uso de un detector de conjunto de diodos y software HP Chemstation A,03,03. Es posible determinar un exceso de retinoides, por ejemplo mediante comparación del perfil de retinoides (*es decir, comparación cualitativa, por ejemplo, la identidad de compuestos específicos, y comparación cuantitativa, por ejemplo, el nivel de cada compuesto específico*) en la muestra, con una muestra procedente de un sujeto normal. Las personas con pericia en la técnica que estén familiarizados con tales ensayos y técnicas comprenderán fácilmente que se incluyen los controles adecuados.

[00367] Tal como se la utiliza la presente, la expresión "niveles incrementados o excesivos de retinoide endógeno", tales como 11-*cis*-retinol o 11-*cis*-retinal, se refiere a niveles de retinoide endógeno superiores a los que se encuentran en un ojo sano de un vertebrado juvenil de la misma especie. La administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo sirve para reducir o eliminar el requerimiento de retinoide endógeno.

[00368] Métodos in vivo e in vitro para determinar la efectividad terapéutica de los compuestos

[00369] En una forma de realización se provee métodos para utilizar los compuestos descritos en la presente para reforzar o

prolongar la supervivencia de las células retinales, incluyéndose la supervivencia de las células retinales neuronales y la supervivencia de las células RPE. En la presente también se proveen métodos para inhibir o impedir la degeneración de una célula retinal, lo que incluye una célula retinal neuronal (por ejemplo, una célula fotorreceptora, una célula amadrina, una célula horizontal, una célula bipolar, y una célula de ganglio) y otras células retinales maduras tales como las células epiteliales de pigmento retinal y las células gliales de Müller, mediante el uso de los compuestos descritos en la presente. En determinadas formas de realización, tales métodos comprenden la administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo como descrito en la presente. Un compuesto tal es útil para reforzar la supervivencia de las células retinales, incluyéndose la supervivencia de las células fotorreceptoras y la supervivencia de los epitelios de pigmento retinal, la inhibición o retardo de la degeneración de una célula retinal, y por lo tanto el incremento de la viabilidad de las células de la retina, lo que puede resultar en una desaceleración o detención de la progresión de una enfermedad o trastorno oftálmicos o de lesiones retinales, que se describen en la presente.

[00370] El efecto de un compuesto derivados de amina alcoxifenil-ligado sobre la supervivencia de las células retinales (y/o sobre la degeneración de las células retinales), puede determinarse mediante el uso de modelos de cultivo de células, modelos animales, y otros métodos que se describen en la presente y que son practicados por personas con pericia en la técnica. A título de ejemplo, y no a título de limitación, tales métodos y ensayos incluyen los descritos en: Oglivie et al., *Exp. Neurol.* 161:675-856 (2000); los siguientes documentos: Patente de EE.UU. de América N° 6,406,840; WO 01/81551; WO 98/12303; la Solicitud de Patente de los EE.UU. N.° 2002/0009713; documento WO 00/40699; la Patente de EE.UU. N° 6,117,675; la Patente de EE.UU. N.° 5,736,516; WO 99/29279; WO

01/83714; WO 01/42784; Patente de EE.UU. N.º 6,183,735; Patente de EE.UU. N.º 6,090,624; WO 01/09327; Patente de EE.UU. N.º 5,641,750; Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2004/0147019; y la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2005/0059148.

[00371] Los compuestos descritos en la presente que pueden ser útiles para tratar una enfermedad o trastorno oftálmicos (incluyéndose una enfermedad o trastorno retinales) pueden inhibir, bloquear, deteriorar, o de alguna manera interferir con uno o más pasos en el ciclo visual (que en la presente y en la técnica también recibe la denominación de ciclo retinoide). Si bien no deseamos queda comprometidos con una teoría en particular, un derivado de amina unido a alcoxifenilo puede inhibir o bloquear un paso de isomerización en el ciclo visual, por ejemplo, mediante la inhibición o bloqueo de una actividad funcional de una *trans-cis* isomerasa de ciclo visual. Los compuestos descritos en la presente pueden inhibir, directa o indirectamente, la isomerización de *all-trans*-retinol en *11-cis*-retinol. Los compuestos pueden ligarse con, o de alguna manera interactuar con, e inhibir la actividad de la isomerasa de al menos una isomerasa en una célula retinal. Cualquiera de los compuestos descritos en la presente puede también directa o indirectamente inhibir o reducir la actividad de una isomerasa que interviene en el ciclo visual. El compuesto puede bloquear o inhibir la capacidad de la isomerasa de ligarse a uno o más substratos, incluyéndose pero no a título limitativo: un substrato de éster *all-trans*-retinil o de *all-trans*-retinol. Como alternativa, o a título adicional, el compuesto puede ligarse al sitio o región catalítica de la isomerasa, con lo que se inhibe la capacidad de la enzima de catalizar la isomerización de al menos un substrato. Sobre la base de datos científicos disponibles en la actualidad, se cree que la por lo menos una isomerasa que cataliza la isomerización de una substrato durante el ciclo visual está situado en el citoplasma de las células de RPE. Tal como se expone en la presente,

ninguno de los pasos, enzimas, substratos, compuestos intermedios, y productos del ciclo visual ha sido dilucidado hasta el presente. Si bien en el citoplasma se ha hallado un polipéptido llamado RPE65, ligado por membrana en las células de RPE, existe la teoría de que tiene una actividad de isomerasa (y en la técnica también se ha considerado que tiene una actividad de isomerohidrolasa) (véase, por ejemplo, Moiseiev et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12413-18 (2004); Chen et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:1177-84 (2006)), otras personas con pericia en la técnica creen que el RPE65 actúa primariamente como un acompañante (chaperona) para los all-trans-retinil ésteres (véase, por ejemplo, Lamb et al. *supra*).

[00372] En la presente se describen métodos dados a título de ejemplo, practicados por personas con pericia en la técnica para determinar el nivel de la actividad enzimática de una isomerasa del ciclo visual en la práctica de cualquiera de los compuestos descritos en la presente. Un compuesto que disminuye la actividad de la isomerasa puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmicos. Por lo tanto, en la presente se proveen métodos para detectar la inhibición de la isomerasa, que comprenden poner en contacto (es decir, mezclar, combinar o de alguna manera permitir que el compuesto y la isomerasa actúan entre sí) una muestra biológica que comprende la isomerasa y un compuesto derivado de amina alxifenil-ligado descrito en la presente y seguidamente determinar el nivel de la actividad enzimática de la isomerasa. Una persona con pericia en la técnica comprenderá que como control es posible determinar el nivel de la actividad de la isomerasa en la ausencia de un compuesto o en la presencia de un compuesto del se sabe que no altera la actividad enzimática de la isomerasa, y comparárselo con el nivel de la actividad en la presencia del compuesto. Una disminución 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 trastorno

oftálmicos, tales como la degeneración macular relacionada con la edad o la enfermedad de Stargardt. Una disminución en el nivel de la actividad de 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 también puede ser útil en los métodos descritos en la presente para inhibir o prevenir la adaptación a la oscuridad, para inhibir la neovascularización y para reducir la hipoxia, y es por lo tanto útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmicos, por ejemplo, la retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de los prematuros, o lesiones retinales relacionadas con la reperfusión de isquemias.

[00373] La capacidad de un compuesto de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente para inhibir o para prevenir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo mediante la inhibición de la regeneración de la rodopsina, puede determinarse mediante ensayos in vitro y/o mediante ensayos en modelos animales in vivo. A título de ejemplo, la inhibición de la regeneración puede determinarse en un modelo ratón en el que se induce una condición similar a diabetes por vía química o en un modelo de ratón diabético (véase, por ejemplo, Phipps et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:3187-94 (2006); Ramsei et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:5116-24 (2006)). Es posible determinar un nivel de rodopsina (un primer nivel) (por ejemplo, mediante espectrofotometría) en la retina de animales antes de la administración del agente y en comparación con el nivel (un segundo nivel) de rodopsina medido en la retina de animales después de la administración del agente. Una disminución en el segundo nivel de rodopsina comparado con el primer nivel de rodopsina, indica que el agente inhibe la regeneración de la rodopsina. Los controles adecuados y el diseño de los estudios para determinar si la regeneración de la rodopsina se inhibe de una manera estadísticamente significativa o de una manera

biólogicamente significativa, pueden determinarse e incrementarse fácilmente por las personas con pericia en la técnica.

[00374] Los métodos y las técnicas para determinar o caracterizar el efecto de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente sobre la adaptación a la oscuridad, y la regeneración de la rodopsina en las células fotorreceptoras de los bastoncillos en un mamífero, ser humano inclusive, pueden llevarse a cabo de acuerdo con procedimientos descritos en la presente y practicados en la técnica. Por ejemplo, es posible determinar la detección de un estímulo visual después de una exposición a la luz (*es decir*, fotoblanqueado) en función del tiempo en la oscuridad, antes de la administración de la primera dosis y en un momento después de la primera dosis y/o de cualquier dosis subsiguiente. Un segundo método para determinar la prevención o inhibición de la adaptación a la oscuridad, por las células fotorreceptoras de los bastoncillos, incluye la medición de la amplitud de al menos un componente de un electroretinograma, o de al menos dos, o de al menos tres, o más, componentes de un electroretinograma, lo que incluye, 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).

[00375] La inhibición de la regeneración de la rodopsina por un compuesto de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente comprende reducir el nivel del cromóforo, 11-*cis*-retinal, que se produce y se halla presente en la célula de RPE, y por lo tanto reducir el nivel de 11-*cis*-retinal que se halla presente en la célula fotorreceptora. Por lo tanto, el compuesto, cuando se le permite entrar en contacto con la retina bajo condiciones adecuadas y durante un tiempo suficiente para impedir la adaptación a la oscuridad, de una célula fotorreceptora de bastoncillo y para inhibir la regeneración de la rodopsina en la célula fotorreceptora de bastoncillo, lleva a cabo una reducción en el nivel de 11-*cis*-retinal en una célula

fotorreceptora de bastoncillo (es decir, una reducción significativa desde el punto de vista estadístico o biológico). Es decir, el nivel de 11-cis retinal en una célula fotorreceptora de bastoncillo antes de la administración del compuesto es mayor en comparación con el nivel del 11-cis-retinal en la célula fotorreceptora después de la administración primera y/o de cualquier administración posterior del compuesto. Es posible determinar un primer nivel de 11-cis-retinal antes de la administración del compuesto, y es posible determinar un segundo nivel de 11-cis-retinal después de la administración de una primera dosis o de cualquier dosis subsiguiente, para supervisar 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 y por lo tanto inhibe o impide la adaptación a la oscuridad, de las células fotorreceptoras de los bastoncillos.

[00376] Un método, dado a título de ejemplo, para determinar o caracterizar la capacidad de un compuesto de amina unido a alcoxifenilo para reducir la hipoxia retinal, incluye medir el nivel de la oxigenación retinal, por ejemplo mediante MRI (Magnetic Resonance Imaging, Formación de Imágenes por Resonancia Magnética) para medir los cambios en la presión del oxígeno (véase, por ejemplo, Luan et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:320-28 (2006)). También se dispone de métodos, y los practica de manera rutinaria en la técnica para determinar o caracterizar la capacidad de los compuestos descritos en la presente para inhibir la degeneración de una célula retinal (véase, por ejemplo, Wenzel et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 24:275-306 (2005)).

[00377] Pueden utilizarse modelos animales para caracterizar e identificar compuestos que pueden utilizarse para tratar enfermedades y trastornos retinales. Un modelo animal recientemente desarrollado que puede ser útil para evaluar los tratamientos para la degeneración macular, 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 métodos animales dados a título de ejemplo actualmente disponibles para evaluar un compuesto o cualquier molécula para su uso en el tratamiento (lo cual incluye la prevención) de la progresión o desarrollo de una enfermedad o trastorno retinales. Los modelos animales en los que el gen *ABCR*, que codifica un transportador de casete ATP-ligante en las pestañas del segmento exterior del fotorreceptor, puede utilizarse para evaluar el efecto de un compuesto. Las mutaciones en el gen *ABCR* están asociados con la enfermedad de Stargardt, y las mutaciones heterocigotas en el *ABCR* se han asociado con el AMD. Por lo tanto se han generado animales con una pérdida parcial o total de la función de *ABCR*, y se los puede utilizar para caracterizar los compuestos de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente. (Véase, por ejemplo, Mata et al., *Invest. Oftalmol. 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); la Patente de EE.UU. N° US 2003/0032078; la Patente de EE.UU. N° 6,713,300). Otros modelos animales incluyen el uso de ratones transgénicos mutantes *ELOVL4* para determinar la acumulación de lipofuscina, la electrofisiología, y la degeneración de fotorreceptores, o la prevención o inhibición de los mismos (véase, por ejemplo, Karan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:4164-69 (2005)).

[00378] Puede determinarse el efecto de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente en un modelo animal de retinopatía diabética, tal como se describe en Luan et al., o puede determinarse en un modelo animal normal, en el cual los animales han sido adaptados a la luz o a la oscuridad, en la presencia y ausencia de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente. Otro método, dado a título de ejemplo, para determinar la capacidad del agente para reducir la hipoxia retinal, mide la hipoxia retinal mediante la deposición de una hidroxisonda (véase, por ejemplo, de Gooier et al. (*Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:5553-60 (2006))). Una técnica de este tipo puede llevarse a cabo en un modelo animal en el que se utilizan

ratones knockout $\text{Rho}^-/\text{Rho}^-$ (véase de Gooier et al., *supra*) en los que se administra por lo menos uno de los compuestos descritos a uno o más grupos de animales en la presencia y ausencia del al menos un compuesto, o se los puede llevar a cabo en animales normales de tipo salvaje, en los que se administra por lo menos uno de los compuestos descritos en la presente a uno o más grupos de animales, en la presencia y ausencia de por lo menos un compuesto. Otros modelos animales incluyen modelos para determinar la función de los fotorreceptores, tales como modelos rata que miden los potenciales oscilatorios electroretinográficos, ERG (electroretinografic) (véase, por ejemplo, Liu et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:5447-52 (2006); Akula et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 48:4351-59 (2007); Liu et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:2639-47 (2006); Dembinska et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 43:2481-90 (2002); Penn et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 35:3429-35 (1994); Hancock et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 45:1002-1008 (2004)).

[00379] Puede llevarse a cabo un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad de la isomerasa, in vitro, como se describe en la presente 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 microsoma RPE (retinal pigment epithelium) aisladas a partir de un animal (tal como bovino, porcino, humano, por ejemplo) pueden servir como fuente de la isomerasa. La capacidad de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo para inhibir la isomerasa, también puede determinarse mediante un ensayo de isomerasa murino in vivo. Se sabe que la exposición breve del ojo a la luz intensa ("fotoblanqueado", del pigmento visual, o simplemente "blanqueo"), foto-isomeriza la casi totalidad del 11-cis-retinal en la retina. La recuperación del 11-cis-retinal después del blanqueo 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). Puede llevarse a cabo la grabación electroretinográfica (ERG, electroretinografic), como antes descrito (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)). Véase también Deigner et al., *Science*, 244: 968-971 (1989); Gollapalli et al., *Biochim. Biofis. 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).

[00380] Los métodos de cultivo de células, tales como el método descrito en la presente, también son útiles para determinar el efecto de un compuesto descrito en la presente sobre la supervivencia de las células retinales de la retina. En la presente se describen modelos de cultivos celulares, dados a título de ejemplo, y se los describe en detalle en la Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. N.º 2005-0059148 y en la Publicación de Patente de EE.UU. N.º 2004-0147019 (las cuales se incorporan en la presente en su totalidad, a título de referencia), que son útiles para determinar la capacidad de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente para reforzar o prolongar la supervivencia de las células neuronales, particularmente de las células neuronales de la retina, y de las células epiteliales de pigmento retinal, y para inhibir, prevenir, frenar o retardar la degeneración de un ojo, o de la retina o de las células retinales de la misma, o de las RPE, y los cuales compuestos son útiles para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos.

[00381] El modelo de cultivo de células comprende un cultivo a largo plazo o extendido, de células retinales maduras, incluyéndose las células neuronales de la retina (*por ejemplo*, las células fotorreceptoras, las células amacrinas, las células de los ganglios, las células horizontales, y las células bipolares). El sistema para el cultivo de células, y los métodos para producir el sistema de cultivo de las células, proveen un

cultivo prolongado de las células fotorreceptoras. El sistema para el cultivo de las células puede también comprender células epiteliales de pigmento retinal (RPE, retinal pigment epithelial), y células gliales de Müller.

[00382] El sistema para el cultivo de células retinales puede también comprender un estresor de células (cell stressor). La aplicación o la presencia del estresor afecta las células retinales maduras, incluyéndose las células neuronales de la retina, in vitro, de una manera que es útil para estudiar las patologías de las enfermedades que se observan en una enfermedad o trastorno retinales. El modelo de cultivo de células provee un sistema de cultivo de células neuronales in vitro que será útil en la identificación y testeo biológico de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo que es adecuado para el tratamiento de las enfermedades o trastornos neurológicos en general, y para el tratamiento de enfermedades degenerativas del ojo y del cerebro en particular. La capacidad de mantener células primarias, cultivadas in vitro, procedentes de tejido retinal maduro, incluyéndose neuronas retinales, a lo largo de un período de tiempo prolongado en la presencia de un estresor, permite el examen de las interacciones entre las células, la selección y análisis de compuestos y materiales neuroactivos, el uso de un sistema de cultivo controlado de células para el CNS in vitro y para tests oftálmicos, y un análisis de los efectos sobre células individuales procedentes de una población coherente de células retinales.

[00383] El sistema de cultivos de células y el modelo de estrés sobre las células retinales, comprende células retinales maduras, neuronas retinales, y un estresor de células retinales, lo que puede utilizarse para clasificar y caracterizar compuestos derivados de amina alcoxifenil-ligado que son capaces de inducir o estimular la regeneración del CNS del tejido que ha sido dañado por la enfermedad. El sistema del cultivo de células provee un cultivo de células retinales maduras que es una mezcla de células neuronales maduras de la retina y de células

retinales no neuronales. El sistema de cultivo de células comprende la totalidad de los principales tipos de neuronas de la retina. El sistema de cultivo celular comprende la totalidad de los principales tipos de células neuronales de la retina (fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amadrinas, y células de ganglios), y puede también incluir otras células retinales maduras tales como células de RPE y células gliales de Müller. Gracias a la incorporación de estos tipos diferentes de células en el sistema de cultivo in vitro, el sistema se asemeja esencialmente a un "órgano artificial" que es más afín a lo natural en el estado in vivo de la retina.

[00384] La viabilidad de uno o más de los tipos de células retinales maduras que se aíslan (cosechan) del tejido retinal y que se aplican en placa para cultivo de tejidos, puede mantenerse durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo de dos semanas a seis meses. La viabilidad de las células retinales puede determinarse de acuerdo con métodos descritos en la presente y conocidos en la técnica. Las células neuronales de la retina, de manera similar a las células neuronales en general, no dividen activamente las células in vivo, y por lo tanto la división de las células neuronales de la retina no sería necesariamente una indicación de la viabilidad. Una ventaja del sistema de cultivo de células es la capacidad de cultivar células amacrinas, fotorreceptores, y neuronas de proyección de ganglios asociados y otras células retinales maduras durante periodos de tiempo prolongados, con lo que se provee una oportunidad para determinar la efectividad de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente para el tratamiento de la enfermedad retinal.

[00385] La fuente biológica de las células retinales o del tejido retinal puede ser un mamífero (*por ejemplo*, humano, no humano, primate, ungulado, roedor, canino, porcino, bovino, u otra fuente mamífera), aviaria, o de otros géneros. Pueden utilizarse las células retinales, incluso neuronas retinales

procedentes de primates no humanos postnatales, cerdos postnatales, o pollos postnatales, pero cualquier tejido retinal de adulto o postnatal puede ser adecuado por su uso en este sistema de cultivo de células retinales.

[00386] En determinados casos, el sistema de cultivo de células puede proveer una supervivencia robusta a largo plazo de células retinales, sin la inclusión de células derivadas, aisladas o purificadas a partir de tejido no retinal. Un sistema de cultivo de células de este tipo comprende células aisladas solamente a partir de la retina del ojo, y por lo tanto se halla sustancialmente exento de tipo de células procedentes de otras partes o regiones del ojo que están separadas de la retina, tales como los cuerpos filiares, iris, coroide, y el vítreo. Otros métodos para el cultivo de células incluyen la adición de células no retinales, tales como las células de los cuerpos biliares y/o células madre (stem cells) (pudiendo tratarse o no de células madre retinales) y/o células gliales purificadas, adicionales.

[00387] Los sistemas de cultivo de células retinales in vitro descritos en la presente puede servir como modelos fisiológicos retinales que pueden utilizarse para caracterizar aspectos de la fisiología de la retina. Este modelo fisiológico retinal también puede utilizarse como un modelo neurobiológico más amplio. Puede incluirse un estresor de células en el modelo del sistema de cultivo de células. Un estresor de células, que tal como se describe en la presente, es un estresor de células retinales, afecta de manera adversa la viabilidad, reduce la viabilidad de uno o más de los diferentes tipos de células retinales, incluso de los tipos de células neuronales de la retina, en el sistema de cultivo de células. Una persona con pericia en la técnica apreciaría y comprendería fácilmente que tal como se describe en la presente, una célula retinal que presenta una viabilidad reducida, significa que la duración del tiempo que una célula retinal sobrevive en el sistema de cultivo de células, se reduce o disminuye (menor longitud de vida), y/o que la célula retinal

presenta una disminución, inhibición o efecto adverso de una función biológica o bioquímica (*por ejemplo*, un metabolismo disminuido o anormal; la iniciación de la apoptosis; etc.) en comparación con una célula retinal que ha sido cultivada en un sistema de células de cultivo adecuado (*por ejemplo*, el sistema de cultivo de células descrito en la presente en la ausencia del estresor de células). La viabilidad reducida de una célula retinal puede indicarse mediante la muerte de la célula; una alteración o cambio en la estructura o morfología de la célula; la inducción y/o progresión de la apoptosis; la iniciación, refuerzo, y/o aceleración de la neurodegeneración de las células neuronales de la retina (o lesiones en las células neuronales).

[00388] En la presente se describen con detalle métodos y técnicas para determinar la viabilidad de las células, y se trata de aquellos con los cuales están familiarizadas las personas con pericia en la técnica. Estos métodos y técnicas para determinar la viabilidad de las células, pueden utilizarse para supervisar la salud y condición de las células retinales en el sistema de cultivo de células y para determinar la capacidad de los compuestos derivados de amina alcoxifenil-ligado descritos en la presente para alterar (preferentemente incrementar, reforzar, prolongar) la viabilidad de las células retinales o de las células epiteliales de pigmento retinal, o la supervivencia de las células retinales.

[00389] La adición de un estresor de células al sistema de cultivo de las células es útil para determinar la capacidad de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo para anular, inhibir, eliminar o disminuir el efecto del estresor. El sistema del cultivo de células retinales puede incluir un estresor de células que es químico (*por ejemplo*, A2E, humo de cigarrillos concentrado); biológico (*por ejemplo*, una exposición a una toxina; beta-amiloide; lipopolisacáridos); o no químico, tales como a un estresor físico, un estresor ambiental, o una fuerza mecánica (*por ejemplo*, una presión incrementada o una exposición a la luz) (véase, *por ejemplo*, el documento US 2005-0059148).

[00390] El sistema del modelo de estresor de células retinales puede también incluir un estresor de células tales como, pero no a título de limitación, un estresor que puede ser un factor de riesgo en una enfermedad o trastorno o que puede contribuir al desarrollo o progresión de una enfermedad o trastorno, incluyéndose sin que esto constituya una limitación, luz de diferentes longitudes de onda e intensidades; el A2E; exposición a humo de cigarrillos condensado; estrés oxidante (por ejemplo, estrés relacionado con la presencia de, o exposición a peróxido de hidrógeno, nitroprusiato, Zn^{++} , o Fe^{++}); una presión aumentada (por ejemplo, la presión atmosférica o una presión hidrostática), glutamato o agonista del glutamato (por ejemplo, N-metil-D-aspartato (NMDA); alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (AMPA); ácido cainico; ácido quiscálico; ácido iboténico; ácido quinolínico; aspartato; trans-1-aminociclopentil-1,3-dicarboxilato (ACPD)); aminoácidos (por ejemplo, aspartato, L-cisteína; beta-N-metilamin-L-alanina); metales pesados (tales como plomo); diversas toxinas (por ejemplo, toxinas mitocondriales (por ejemplo, malonato, ácido 3-nitropropiónico; rotenona, cianuro); MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6,-tetrahidropiridina), que se metaboliza en forma de su metabolito tóxico activo MPP+ (1-metil-4-fenilpriidina)); 6-hidroxidopamina; alfa-sinucleína; activadores de proteína quinasa C (por ejemplo, forbol miristato acetato); amino estimulantes biogénicos (por ejemplo, metamfetamina, MDMA (3-4 metilenedioximetamfetamina)); o una combinación de uno o mas estresores. Los estresores útiles de las células retinales incluyen aquellos que mimetizan una enfermedad neurodegenerativa que afecta una cualquiera o más de las células retinales maduras descritas en la presente. Un modelo de enfermedad es de particular importancia por cuanto la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son crónicas. Mediante el uso de este sistema de cultivo de células in vivo, los acontecimientos más recientes en los procesos de desarrollo de enfermedades a largo plazo, pueden identificarse, por cuanto

se dispone de un periodo de tiempo prolongado para los análisis celulares.

[00391] Un estresor de célula retinal puede alterar (es decir, incrementar o disminuir de una manera estadísticamente significativa) la viabilidad de las células retinales tales como mediante la alteración de la supervivencia de las células retinales, incluyéndose las células neuronales de la retina y las células RPE, o mediante la alteración de la neurodegeneración de las células neuronales de la retina y/o de la células RPE. Es preferible que un estresor de célula retinal afecte de manera adversa una célula retinal neuronal o una célula de RPE de manera tal que la supervivencia de una célula retinal neuronal o de una célula de RPE disminuya o sea afectada adversamente (es decir, la duración del intervalo de tiempo durante el cual las células son viables disminuye en la presencia del estresor) o la neurodegeneración (o lesiones de las células neuronales) de la célula, aumenta o se refuerza. El estresor puede afectar solamente un único tipo de célula retinal en un cultivo de células retinales, o el estresor puede afectar dos, tres, cuatro o más, de diferentes tipos de células. Por ejemplo, un estresor puede alterar la viabilidad y supervivencia de las células fotorreceptoras, pero no afectará ninguno de los otros tipos de células (por ejemplo, células de los ganglios, células amadrinas, células horizontales, células bipolares, RPE, y glia de Müller). Los estresores pueden acortar el tiempo de supervivencia de una célula retinal (in vivo o en vitro), incrementar la rapidez o amplitud de la neurodegeneración de una célula retinal, o de alguna otra manera afectar adversamente la viabilidad, morfología, madurez o duración de vida de la célula retinal.

[00392] El efecto de un estresor de células (en la presencia y ausencia de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo) sobre la viabilidad de las células retinales en el sistema del cultivo de células, puede determinarse para uno o más de los diferentes tipos de células retinales. La

determinación de las células puede incluir la evaluación de la estructura y/o de la función de una célula retinal de manera continua a intervalos a lo largo de un período de tiempo o en un momento de tiempo en particular después de haberse preparado el cultivo de células retinales. La viabilidad, o la supervivencia a largo plazo, de uno o más diferentes tipos de células retinales o de uno o más tipos diferentes de células normales de la retina, puede examinarse de acuerdo con uno o más parámetros bioquímicos o biológicos que son indicativas de una viabilidad reducida, tales como la apoptosis o una evolución en una función metabólica, antes de observarse una alteración morfológica o estructural.

[00393] Un estresor químico, biológico o físico, de las células puede reducir la viabilidad de uno o más de los diferentes tipos de células retinales presentes en el sistema de cultivo de las células cuando se añade el estresor al cultivo de células bajo condiciones descritas en la presente para mantener el cultivo de células a largo plazo. Como alternativa, es posible ajustar una o más de las condiciones de cultivo de manera tal que sea posible observar más fácilmente el efecto del estresor sobre las células retinales. Por ejemplo, la concentración o porcentaje de suero bovino fetal puede reducirse o eliminarse del cultivo de células cuando se exponen las células a un estresor para células en particular (véase, *por ejemplo*, US 2005-0059148). Como alternativa, las células retinales cultivadas en un medio que contiene suero con una concentración particular para mantener las células, puede ser expuestas abruptamente a medios que no contienen ningún nivel de suero.

[00394] El cultivo de células retinales puede ser expuesto a un estresor de células durante un tiempo determinado de manera de reducir la viabilidad de uno o más tipos de células retinales en un sistema de cultivo de células retinales. Las células pueden exponerse a un estresor de células después de la aplicación de las células retinales sobre la placa después de su

separación del tejido retinal. Como alternativa, el cultivo de células retinales puede exponerse a un estresor después de haberse establecido el cultivo, o en cualquier momento después. Si se han incluido dos o más estresores de células en un sistema de cultivo de células retinales, es posible añadir cada estresor al sistema del cultivo de células de manera simultánea y durante el mismo intervalo de tiempo, o en diferentes longitudes de tiempo durante el cultivo de las células retinales. Es posible añadir un compuesto de amina unido a alcoxifenilo antes de exponer el cultivo de células retinales a un estresor de células, o es posible añadirlo simultáneamente con el estresor de células, o es posible añadirlo después de la exposición del cultivo de células retinales al estresor.

[00395] Es posible identificar los fotorreceptores mediante el uso de anticuerpos que se ligan específicamente a las proteínas fotorreceptor-específicas tales como opsinas, periferinas, y similares. También es posible identificar los fotorreceptores en el cultivo de células como un subconjunto morfológico de células etiquetadas inmunocitoquímicamente mediante el uso de un marcador pan-neuronal, o es posible identificarlo morfológicamente en imágenes de contraste reforzado, de cultivos vivos. Es posible detectar los elementos externos de manera morfológica como fijaciones a los fotorreceptores.

[00396] Las células retinales, e inclusive los fotorreceptores, también puede detectarse mediante análisis funcional. Por ejemplo, es posible utilizar métodos y técnicas de electrofisiología para medir la respuesta de los fotorreceptores a la luz. Los fotorreceptores presentan características cinéticas específicas en una respuesta graduada a la luz. También puede utilizarse matrices sensibles al calcio, para detectar respuestas graduadas a la luz dentro de cultivos que contienen fotorreceptores activos. Para analizar compuestos inductores de estrés o neuroterapéuticas potenciales, es posible procesar cultivos de células retinales en base a su

inmunocitoquímica, y es posible contar los fotorreceptores y/o otras células retinales, manualmente o mediante software de computadora, para lo cual se utilizan técnicas de fotomicroscopía y de formación de imágenes (imaging techniques). Otros inmunoensayos conocidos en la técnica (por ejemplo, ELISA, immunoblotting, citometría de flujo) también puede ser útiles para identificar y caracterizar las células retinales y las células retinales del sistema del modelo de cultivo de células, descrito en la presente.

[00397] Los modelos de estrés de cultivos de células retinales también puede ser útiles para la identificación de efectos directos e indirectos de agentes farmacológicos por el agente bioactivo de interés, tales como un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descritos en la presente. Por ejemplo, un agente bioactivo añadido al sistema del cultivo de células en la presencia de uno o más estresores de células retinales, puede estimular un tipo de células de una manera que refuerza o disminuye la supervivencia de otros tipos de células. Las interacciones entre las células y entre los componentes celular/extracelulares pueden ser importantes para entender los mecanismos de las enfermedades y los mecanismos de la función de los productos farmacéuticos. Por ejemplo, un tipo de célula normal puede secretar factores tróficos que afectan el crecimiento o supervivencia de otro tipo de células normales (véase, por ejemplo, el documento WO 99/29279).

[00398] En otra forma de realización, se incorpora un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo en ensayos de clasificación que comprenden el sistema del modelo de estrés para el cultivo de células descrito en la presente para determinar si y/o en qué nivel o grado el compuesto aumenta o prolonga la viabilidad (es decir, lo incrementa de una manera estadísticamente significativa o de una biológicamente significativa) de una pluralidad de células retinales. Una personas con pericia en la técnica apreciaría y comprendería fácilmente que tal como se describe en la presente una célula

retinal que presenta una mayor viabilidad significa que la duración del tiempo que sobrevive una célula retinal en el sistema del cultivo de células, se incrementa (vida más prolongada), y/o que la célula retinal mantiene una función biológica o bioquímica (metabolismo normal y función de los organelas; ausencia de apoptosis; etc.) en comparación con una célula retinal que ha sido cultivada en un sistema de células de control adecuado *por ejemplo*, el sistema de cultivo de células descrito en la presente en la ausencia de compuesto). La viabilidad incrementada de una célula retinal puede indicarse mediante la muerte retardada de la célula o mediante un número reducido de células muertas o moribundas; el mantenimiento de la estructura y/o de la morfología; la falta de iniciación de la apoptosis, o el retardo de la misma; retardo y progresión frenada, y/o supresión de la nueva degeneración de las células neuronales de la retina, o retardo o supresión o prevención de los efectos de las lesiones en las células neuronales.

[00399] En la presente se describen con mayor detalle métodos y técnicas para determinar la viabilidad de una célula retinal y por lo tanto si una célula retinal presenta una mayor viabilidad, los cuales métodos y técnicas son conocidos de las personas con pericia en la técnica.

[00400] En determinadas formas de realización, se provee un método para determinar si un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo, refuerza la supervivencia de las células fotorreceptoras. Uno de los métodos comprende poner en contacto un sistema de cultivo de células retinales descrito en la presente con un compuesto de amina unido a alcoxifenilo bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la interacción entre las células neuronales de la retina y el compuesto. La supervivencia reforzada (supervivencia prolongada) puede medirse de acuerdo con métodos descritos en la presente y conocidos en la técnica, incluyéndose la detección de la expresión de la rodopsina.

[00401] La capacidad de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo para incrementar la viabilidad de las células retinales y/o para reforzar, promover o prolongar la supervivencia de las células (es decir, para ampliar el período de tiempo durante el cual las células retinales, incluyéndose las células neuronales de la retina, son viables), y/o para deteriorar, inhibir o impedir la degeneración como resultado directo o indirecto del estrés descrito en la presente, puede determinarse mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos de los que tienen pericia en la técnica. Por ejemplo, es posible detectar los cambios en la morfología de las células en la ausencia y presencia del compuesto, mediante inspección visual tal como mediante microscopía de luz, microscopía confocal, u otros métodos de microscopía conocidos en la técnica. También es posible determinar la supervivencia de las células mediante el recuento de las células viables y no viables, por ejemplo. Pueden utilizarse técnicas inmunoquímicas o inmunohistológicas (tales como teñido de células fijas o mediante citometría de flujo), para identificar y evaluar la estructura citoesquelética (por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos que son específicos para proteínas citoesqueléticas tales como proteína ácida glial fibrillar, fibronectina, actina, vimentina, tubulina, o similar) o para evaluar la expresión de marcadores de células como se describen en la presente. También es posible determinar el efecto de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo sobre la integridad, morfología y/o supervivencia de las células, mediante la medición del estado de la fosforilación de polipéptidos de células neuronales, por ejemplo, los polipéptidos citoesqueléticos (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 como alternativa la muerte de las células, también puede determinarse de acuerdo con métodos descritos en la presente y conocidos en la técnica para medir la apoptosis (por ejemplo, annexina y ligazón, ensayos de fragmentación de ADN, activación

de caspasa, análisis de marcadores, *por ejemplo*, poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), etc.).

[00402] En el ojo de los vertebrados, *por ejemplo* el ojo de un mamífero, la formación de A2E es un proceso que depende de la luz y su acumulación conduce a una cantidad de efectos negativos en el ojo. Los mismos incluyen la deestabilización de las membranas del epitelio de pigmento retinal (RPE), la sensibilización de las células al daño causado por la luz azul, y una degradación deteriorada de los fosfolípidos. Los productos de la oxidación del A2E (y de las moléculas relacionadas con A2E) por el oxígeno molecular (oxiranos) han demostrado inducir un daño en el ADN en las células de RPE cultivadas. Todos estos factores conducen a una nueva disminución de la agudeza visual y finalmente a una pérdida de la visión. Si la formación de los retinales durante los procesos de visión fuese posible, esta reducción conduciría a menores cantidades de A2E en el ojo. Si bien no deseamos quedar comprometidos con ninguna teoría, la menor acumulación de A2E puede reducir o retardar los procesos degenerativos en el RPE y en la retina, y por lo tanto puede retardar o prevenir la pérdida de la visión en la enfermedad de AMD seco y en la enfermedad de Stargardt.

[00403] En otra forma de realización se provee métodos para tratar y/o prevenir las enfermedades y trastornos degenerativos, incluidos las enfermedades neurodegenerativas de la retina y las enfermedades oftálmicas, y las enfermedades y trastornos retinales descritos en la presente. Un sujeto que necesite un tratamiento de este tipo, puede ser un ser humano o un primate no humano u otro animal que haya desarrollado los síntomas de una enfermedad degenerativa de la retina o que se halle en riesgo de desarrollar una enfermedad degenerativa de la retina. Tal como se describe en la presente, se provee un método para tratar (lo que incluye la prevención o profilaxis) una enfermedad o trastorno oftálmicos mediante la administración a un sujeto, de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina

unido a alcoxifenilo (*por ejemplo*, un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa) y (IIb), y las subestructuras de las mismas). Tal como se describe en la presente, se provee un método para reforzar la supervivencia de las células neuronales tales como las células neuronales de la retina, incluyéndose las células fotorreceptoras, y/o para inhibir la degeneración de las células neuronales de la retina mediante la administración de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente que comprenden un compuesto amina alcoxifenil-ligado.

[00404] La supervivencia reforzada (o la supervivencia prolongada o ampliada) de un o más tipos de células retinales en la presencia de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo, indica que el compuesto puede ser un agente efectivo para el tratamiento de una enfermedad degenerativa, particularmente de una enfermedad o trastorno retinales, incluyéndose una enfermedad o trastorno no degenerativos de la retina. La supervivencia de las células y la supervivencia reforzada de las células, pueden determinarse de acuerdo con métodos descritos en la presente y conocidos de una persona con pericia en la técnica, los cuales métodos incluyen ensayos de viabilidad y ensayos para detectar la expresión de las proteínas marcadores de células retinales. Para determinar la supervivencia reforzada de las células fotorreceptoras, es posible detectar las opsinas, *por ejemplo*, lo que incluye la proteína rodopsina que se expresa por los bastoncillos.

[00405] En otra forma de realización, el sujeto está sometido a tratamiento para la enfermedad de Stargardt o para la degeneración macular de Stargardt. En la enfermedad de Stargardt, que está asociada con mutaciones en el transportador ABCA4 (también denominado ABCR), se ha propuesto que la acumulación de la *all-trans*-retinal es la causante de la formación de un pigmento de lipofuscina, A2E, que es tóxico con respecto a las células retinales y que ocasiona una degeneración retinal y por lo tanto una pérdida de la visión.

[00406] En otra forma de realización más, el sujeto está sometido a tratamiento para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD, age-related macular degeneration). En diversas formas de realización, el AMD puede estar en forma húmeda o seca. En el AMD, la pérdida de la visión tiene primariamente lugar cuando las complicaciones tardías de la enfermedad hacen que crezcan nuevos vasos sanguíneos bajo la mácula, o que la mácula se atrofie. Sin que deseemos quedar comprometidos con ninguna teoría en particular, se ha propuesto que la acumulación de all-*trans*-retinal es la responsable de la formación de un pigmento lipofuscina, la *N*-retiniliden-*N*-retiniletanolamina (A2E) y de las moléculas relacionadas con el A2E, que son tóxicas con respecto al RPE y que causan la degeneración retinal y por lo tanto la pérdida de la visión.

[00407] Una enfermedad o trastorno neurodegenerativos retinales para los cuales pueden utilizarse los métodos y compuestos descritos en la presente para tratar, curar, prevenir, mejorar los síntomas de, o para frenar, inhibir o detener la progresión de, una enfermedad o trastorno que conduce a, o que se caracteriza por la pérdida de células neuronales, que es la causa del deterioro visual. Una enfermedad o trastorno de este tipo incluye pero no se limita a la degeneración macular relacionada con la edad (incluyéndose la forma seca y la forma húmeda de la degeneración macular) y la distrofia macular de Stargardt.

[00408] Tal como se la describe en la presente, la degeneración macular relacionada con la edad, es un trastorno que afecta a la mácula (región central de la retina) y que resulta en la declinación y pérdida de la visión central. La degeneración macular relacionada con la edad se presenta típicamente en individuos que tienen más de 55 años. La etiología de la degeneración macular relacionada con la edad puede incluir tanto influencias ambientales como componentes genéticos véase, por ejemplo, Liengar et al., *Am. J. Hum. Genet.* 74:20-39 (2004) (Epub 2003 December 19); Keneali et al., *Mol.*

Vis. 10:57-61 (2004); Gorin et al., *Mol. Vis.* 5:29 (1999)). More raramente, la degeneración macular se presenta en individuos más jóvenes, incluso niños y bebés, y por lo general, estos trastornos resultan de una mutación genética. Los tipos de degeneración macular juvenil incluyen la enfermedad de Stargardt (véase, por ejemplo, Glazer et al., *Oftalmol. Clin. Nort Am.* 15:93-100, viii (2002); Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999)); la distribución retinal en panal de abeja de Doine (véase, por ejemplo, Kermani et al., *Hum. Genet.* 104:77-82 (1999)); el distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, Malattia Levintinese, el fundus flavimacula plt, y la distrofia macular hemorrágica hemorrágica dominante (véase también 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 del RPE es una forma avanzada de degeneración macular relacionada con la edad, no neovascular, de tipo seco, y está asociada con la atrofia de los coriocapilares, RPE, y retina.

[00409] La enfermedad macular de Stargardt, una enfermedad recesiva heredada, es una enfermedad de los niños, cegadora. El efecto patológico primario en la enfermedad de Stargardt es también una acumulación de pigmentos de lipofuscina tóxicos tales como el A2E en las células de RPE (retinal pigment epithelium, epitelio de pigmento retinal). Esta acumulación parece ser la responsable de la muerte de los fotorreceptores y de la severa pérdida visual que se encuentra en los pacientes de Stargardt. Los compuestos descritos en la presente pueden ralentizar la síntesis de 11-*cis*-retinaldehído (11cRAL o retinal) y la regeneración de la rodopsina mediante la inhibición de la isomerasa en el ciclo visual. La activación luminosa de la rodopsina tiene como resultado la liberación de all-*trans*-retinal, que constituye el componente activo en estas síntesis del A2E. El tratamiento con compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo puede inhibir la acumulación de la lipofuscina y por lo tanto retardar el desencadenamiento de la pérdida visual de los pacientes de Stargardt y en los pacientes

de AMD sin efectos tóxicos que excluirían un tratamiento con un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo. Los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para el tratamiento efectivo de otras formas de degeneración retinal o macular asociadas con la acumulación de lipofuscina.

[00410] La administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo a un sujeto, puede prevenir la formación del pigmento lipofuscina, A2E (y de las moléculas relacionadas con A2E), que es tóxico con respecto a las células retinales y causa la degeneración retinal. En determinadas formas de realización, la administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo puede disminuir la producción de productos de desecho, *por ejemplo*, del pigmento lipofuscina, el A2E (y de las moléculas relacionadas con A2E), mejorar el desarrollo de AMD (*por ejemplo*, la forma seca) y de la enfermedad de Stargardt, y reducir o retardar la pérdida de la visión (*por ejemplo*, la neovascularización coroidal y/o la atrofia corioretinal). En estudios anteriores, el ácido 13-*cis*-retinoico (Accutane® o Isotretinoin), una droga comúnmente utilizada para el tratamiento del acné y un inhibidor de 11-*cis*-retinol dehidrogenasa, se ha administrado a pacientes para impedir la acumulación de A2E en el RPE. Sin embargo, un inconveniente importante en este tratamiento propuesto es que el ácido 13-*cis*-retinoico puede isomerizarse fácilmente en forma de ácido all-*trans*-retinoico. El ácido all-*trans*-retinoico es un compuesto teratógeno muy potente que afecta de manera adversa la proliferación y desarrollo de las células. El ácido retinoico también se acumula en el hígado, y puede ser un factor que contribuye en enfermedades hepáticas.

[00411] En otras formas de realización más, se administra un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo a un sujeto tal como un humano con una mutación en el transportador ABCA4 en el ojo. El compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo puede también administrarse a un sujeto que está envejeciendo. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión sujeto humano

que está envejeciendo tiene típicamente al menos 45 años, o al menos 50 años, o al menos 60, o al menos 65 años. En el caso de la enfermedad de Stargardt, que se asocia con mutaciones en el transportador ABCA4, se ha propuesto que la acumulación de all-trans-retinal es el causante de la formación de un pigmento lipofusina, el A2E (y de las moléculas relacionados con A2E), que es tóxico con respecto a las células retinales y que causa la degeneración retinal y por lo tanto la pérdida de la visión. Si bien no deseamos quedar vinculados con teoría alguna, un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente puede ser un fuerte inhibidor de una isomerasa que interviene en el ciclo visual. El tratamiento de pacientes con un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo descrito en la presente puede prevenir o frenar la formación de A2E (y de las moléculas relacionadas con A2E), y puede tener propiedades protectoras de la visión normal.

[00412] En otras formas de realización determinadas, es posible utilizar uno o más de los compuestos descritos en la presente para tratar otras enfermedades o trastornos oftálmicos, por ejemplo, el glaucoma, desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, una enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, neuropatía óptica hereditaria, fundus distrofia de Sorsbi, uveítis, lesiones retinales, neuropatía óptica, y trastornos retinales asociados con otras enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurodegenerativas que afectan las células del cerebro, un trastorno retinal asociado con infección viral, u otras condiciones tales como SIDA. Un trastorno retinal también incluye un daño por la luz en la retina, que está relacionado con una mayor exposición a la luz (es decir, una sola exposición a la luz), por ejemplo, una exposición accidental o fuerte a la luz durante la cirugía; exposición intensa o prolongada a la luz solar, tales como en un desierto o en un terreno cubierto por nieve; durante el combate,

por ejemplo, cuando se observa una bengala o explosión, o procedente de un dispositivo láser, y similares. Las enfermedades retinales pueden ser de una naturaleza degenerativa o no degenerativa. Los ejemplos, no limitantes, de enfermedades retinales degenerativas incluyen la degeneración macular relacionada con la edad, y la distrofia macular de Stargardt. Los ejemplos de enfermedades retinales no degenerativas incluyen a título no limitativo: la retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de los prematuros, o lesiones retinales relacionadas con la reperfusión de isquemias, vitreoretinopatía proliferante, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, un trastorno retinal asociado con SIDA.

[00413] En otras formas de realización determinadas, por lo menos uno de los compuestos descritos en la presente puede utilizarse para tratar, curar, prevenir, mejorar los síntomas de, o para ralentizar, inhibir o detener la progresión de, determinadas enfermedades y trastornos oftálmicos, incluyéndose sin que esto constituya una limitación, la retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular diabético, isquemia retinal, lesiones retinales relacionadas con la reperfusión de isquemias, y oclusión de vasos sanguíneos retinales (incluyéndose la oclusión renal y la oclusión arterial).

[00414] La retinopatía es una causada principal de ceguera en los humanos, y es una complicación de la diabetes. La retinopatía diabética tiene lugar cuando la diabetes daña los

vasos sanguíneos dentro de la retina. La retinopatía no proliferante es una forma común, usualmente moderada, que por lo general no interfiere con la visión. Las anormalidades se limitan a la retina, y la visión se deteriora solamente si se afecta la mácula. Si se la deja sin tratar, la retinopatía puede progresar hacia una retinopatía proliferante, que es la forma más seria de la retinopatía diabética. La retinopatía proliferante se presenta cuando proliferan nuevos vasos sanguíneos dentro y alrededor de la retina. Por lo tanto, las hemorragias dentro del vítreo hincham la retina, y/o puede tener lugar un desprendimiento de la retina, lo que conduce a ceguera

[00415] Otras enfermedades y trastornos que pueden tratarse mediante los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen las enfermedades, trastornos y condiciones que están asociados con, se agravan por, o son causados por la isquemia en la retina. La isquemia retinal incluye la isquemia de la retina interior y de la retina exterior. La isquemia puede deberse a enfermedades vasculares tanto coroidales como retinales, tales como la reducción de la visión central o retinal ramificada, las enfermedades vasculares de colágenos y púrpura trombocitopénica. La vasculitis retinal y la oclusión se observan con la enfermedad de Eales y con el lupus eritematoso sistemático.

[00416] La isquemia retinal puede estar asociada con la oclusión de los vasos sanguíneos de la retina. En los Estados Unidos, las oclusiones ramificadas y centrales de vena retinal son la segunda causa más común de enfermedades vasculares de la retina después de la retinopatía diabética. Aproximadamente 7 % a 10 % de los pacientes que tienen enfermedad oclusiva de venas retinal, tiene enfermedad bilateral. La pérdida del campo visual por lo general tienen lugar debido al edema macular, isquemia, o hemorragia del vítreo secundario a una neovascularización de disco o retinal inducida por la liberación del factor de crecimiento vascular endotelial.

[00417] La arteriosclerosis en sitios de cruces arteriovenosos retinales (áreas en las que las arterias y venas

comparten una funda adventicia en común (a common adventitial sheath) causa una constricción de la pared de una vena retinal debido a una arteria cruzante. La constricción tiene como resultado la formación de trombos y la subsiguiente oclusión de la vena. La vena bloqueada puede conducir a edema macular y a hemorragia secundaria por la desintegración de la barrera entre sangre y retina en el área drenada por la vena, la disrupción de la circulación con turbulencia el flujo venoso, daños endoteliales, e isquemia. Desde el punto de vista clínico, las áreas de retina isquémica aparecen como parches blancos plumosos que reciben la denominación de manchas de lana de algodón.

[00418] Las oclusiones de vena retinal con abundante isquemia ocasionan una aguda pérdida visual central y paracentral correspondiente a la ubicación de los cuadrantes retinales involucrados. La neovascularización retinal debida a la isquemia puede conducir a hemorragia del vítreo y una pérdida de subaguda a aguda, de la visión.

[00419] Hay dos tipos de oclusión de vena central de la retina, isquémico y no isquémico, que puede presentarse en función de si se encuentra presente una isquemia retinal muy difundida. Aún en el tipo no isquémico, la mácula puede seguir siendo isquémica. Aproximadamente el 25 % de la oclusión de la vena central de la retina, es isquémico. El diagnóstico de la oclusión de la vena central de la retina puede usualmente efectuarse sobre la base de descubrimientos oftalmológicos característicos, incluyéndose una hemorragia retinal en todos los cuadrantes, venas dilatadas y tortuosas, y manchas de lana de algodón. El edema macular y la isquemia foveal pueden conducir a la pérdida de la visión. El fluido extracelular aumenta la presión intersticial, lo que puede resultar en cierre de los capilares retinales (es decir, blanqueo retinal isquémico de a parches) o a la oclusión de una arteria cilioretinal.

[00420] Los pacientes con oclusión isquémica central de la retina sólo tienen más probabilidad de presentar un desencadenamiento súbito de la pérdida de la visión y tienen una

agudeza visual inferior a 20/200, un defecto pupilar relativamente aferente, abundantes hemorragias intraretinales, y una amplia no perfusión en la angiografía con fluoresceína. La historia natural de la oclusión isquémica central de la vena de la retina, está asociada con resultados pobres: finalmente, aproximadamente dos tercios de los pacientes que tienen una oclusión isquémica de la parte central de la vena de la retina tendrán una neovascularización ocular, y un tercio tendrá glaucoma neovascular. Esta última condición es un tipo severo de glaucoma que puede conducir a una rápida pérdida de campo visual y de la visión, a un edema epitelial de la córnea con erosión epitelial secundaria y una predisposición a queratitis bacteriana, dolor severo, náuseas y vómitos, y finalmente ftisis bulbi (atrofia del globo, sin percepción de la luz).

[00421] Tal como se utiliza en la presente, un paciente (o sujeto) puede ser cualquier mamífero, incluyéndose un ser humano, que puede estar afectado o no de una enfermedad o condición neurodegenerativa, incluyéndose una enfermedad o trastorno oftálmicos, o que puede estar exento de enfermedad detectable. Por lo tanto, el tratamiento puede administrarse a un sujeto que tiene una enfermedad existente, o el tratamiento puede ser profiláctico, administrado a un sujeto que se halla en el riesgo de desarrollar la enfermedad o condición. El tratamiento se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o condición, incluyéndose cualquier parámetro objetivo o subjetivo tales como disminución, remisión; reducción de los síntomas o hacer que las lesiones, la patología o la condición sean más tolerables por el paciente; desaceleración o declinación de la velocidad de la degeneración; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto.

[00422] El tratamiento o mejora de los síntomas puede estar basado en parámetros objetivos o subjetivos; incluyéndose los resultados de un examen físico. Por lo tanto, la expresión

"tratamiento" incluye la administración de los compuestos o agentes descritos en la presente para tratar el dolor, la hiperalgesia, alodinia, o los eventos nociceptores y para impedir o retardar, para aliviar o para detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o condiciones asociados con el dolor, hiperalgesia, alodinia, acontecimientos nociceptores, u otros trastornos. La expresión "efecto terapéutico" se refiere a la reducción, eliminación, o prevención de la enfermedad, síntomas de la enfermedad, o secuelas de la enfermedad, o secuelas de la enfermedad en el sujeto. El tratamiento también incluye restaurar o mejorar las funciones de las células neuronales de la retina (incluyéndose la función fotorreceptora) en el sistema visual de un vertebrado, por ejemplo, tales como la agudeza visual y el campo visual mediante testeos, etc., medidos a lo largo del tiempo (*por ejemplo*, medidos en semanas o meses). El tratamiento también incluye estabilizar la progresión de la enfermedad (*es decir*, ralentizar, minimizar o detener la progresión de una enfermedad oftálmica y de los síntomas asociados) y minimizar la degeneración adicional del sistema visual de un vertebrado. El tratamiento también incluye la degeneración adicional del sistema visual de un vertebrado. El tratamiento incluye la profilaxis y se refiere a la administración de un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo a un sujeto para impedir la degeneración, o la continuación de la degeneración, o el deterioro o deterioro ulterior del sistema visual, y para impedir o inhibir el desarrollo de la enfermedad y/o de los síntomas y secuelas relacionados.

[00423] Los diversos métodos y técnicas practicadas por una persona con pericia en las técnicas médicas y oftalmológicas para determinar y evaluar un estado de enfermedad y/o para supervisar y evaluar un régimen terapéutico, incluyen por ejemplo, angiogramas de fluoresceína, fotografía de fundus, rastreo con matriz indocianina verde del sistema circulatorio

coroidal, tomografía de coherencia óptica (OCT, optical coherence tomography), y ensayos de agudeza visual.

[00424] Un angiograma de fluoresceína implica inyectar una matriz de fluoresceína por vía intravenosa y seguidamente observar el flujo de la matriz a medida que circula por el ojo. La inyección intravenosa de matriz verde de indocianina también puede utilizarse para determinar si los vasos en el ojo están comprometidos, particularmente en el sistema circulatorio coroidal que se halla justo detrás de la retina. Puede utilizarse la fotografía de fundus para examinar el nervio óptico, la mácula, los vasos sanguíneos, y el vítreo. Los microaneurismas son lesiones visibles en la retinopatía diabética que puede detectarse en la etapa temprana de la enfermedad en las imágenes digitales de fundus (véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 2007/0002275). Puede utilizarse un oftalmoscopio para examinar la retina y el vítreo. La oftalmoscopia se lleva habitualmente a cabo con las pupilas dilatadas, para permitir la visión en el interior del ojo. Pueden utilizarse dos tipos de oftalmoscopios: directo e indirecto. El oftalmoscopio directo se utiliza por lo general para observar el nervio óptico y la retina central. La periferia, o la retina entera, puede observarse mediante el uso de un oftalmoscopio indirecto. La tomografía de coherencia óptica (OCT, optical coherence tomography) produce una elevada resolución, una elevada velocidad, no es invasiva, y provee imágenes en sección transversal de los tejidos del cuerpo. El OCT no es invasivo y provee la detección de signos microscópicos tempranos de disrupción en los tejidos.

[00425] La expresión sujeto o paciente se refiere a cualquier vertebrado o paciente mamífero o sujeto al cual pueden administrarse las composiciones descritas en la presente. La expresión "vertebrado" o "mamífero" incluye los humanos y los primates no humanos, como también los animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales tales como

mascotas (tales como perros, gatos, caballos), animales de granja, y animales del zoológico. Los sujetos que necesiten un tratamiento en el que se utilicen los métodos descritos en la presente, pueden identificarse de acuerdo a métodos de clasificación aceptados en la técnica médica que se emplean para determinar factores de riesgo o síntomas asociados con una enfermedad o condición oftálmicos descritos en la presente o para determinar la condición de una enfermedad o condición oftálmica existente en un sujeto. Estos métodos, y otros métodos rutinarios, permiten al clínico seleccionar pacientes que necesiten una terapia basada en los métodos y formulaciones descritos en la presente.

Composiciones Farmacéuticas

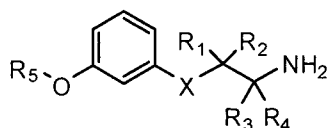
[00426] En determinadas formas de realizaciones se administra un compuesto derivado de amina alcoxilfenil-ligado en forma de un producto químico puro. En otras formas de realización, el compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo puede combinarse con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (que en la presente también recibe la denominación de excipiente farmacéuticamente adecuado (o farmacéuticamente aceptable), un excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable), o un vehículo fisiológicamente adecuado (o aceptable) seleccionado sobre la base de una ruta elegida para la administración y sobre la base de la práctica farmacéutica estándar tal como se describe en por ejemplo en *Remington: The Science y Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), cuya revelación se incorpora en la presente en su totalidad, a título de referencia.

[00427] Por lo tanto, en la presente se provee una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos derivados de amina alcoxilfenil-ligados, o un estereoisómero, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, sal ácida hidratada, N-óxido o formas cristalinas isomorfas de los mismos, de un compuesto descrito en la presente, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y con otros

ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El o los vehículos son ingredientes aceptables o adecuados. El/los vehículo(s) (los excipiente(s)) son aceptables si el vehículo es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudica el receptor (es decir, el sujeto) de la composición. Una composición farmacéuticamente aceptable o adecuada incluye una composición oftalmológicamente aceptable o adecuada.

[00428] Así, otra forma de realización provee una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de las fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb):

[00429] Conforme a ello, en una forma de realización, se provee un compuesto que tiene una estructura de la fórmula (I):



fórmula (I)

[00430] en forma de un tautómero o una mezcla de tautómeros o en forma de una de sus sales, hidratos, solvatos, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde:

[00431] R_1 y R_2 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o

[00432] R_1 y R_2 forman un oxo;

[00433] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00434] R_5 es alquilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, en donde el heterociclilo comprende al menos un oxígeno o heteroarilalquilo, en donde el heteroarilo es monocíclico;

[00435] R_6 es hidrógeno o alquilo;

[00436] R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R_9$; o

[00437] R_7 y R_8 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00438] X es $-C(R_9)(R_{10})-$ u $-O-$;

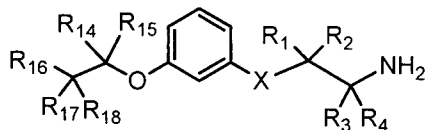
[00439] R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_{11}R_{12}$ o carbociclilo; o R_9 y R_{10} forman un oxo;

[00440] R_{11} y R_{12} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R_{13}$; o

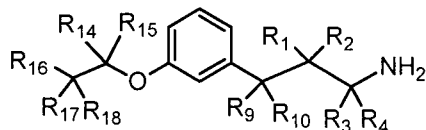
[00441] R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00442] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

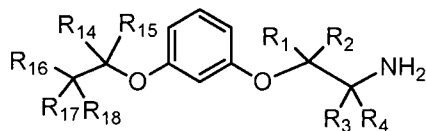
[00443] Diversas formas de realización también proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (IIa) y (IIb):



fórmula (II)



fórmula (IIa)

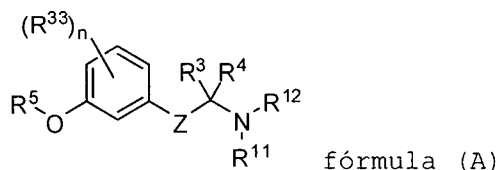


fórmula (IIb)

[00444] en donde cada uno de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_9 , R_{10} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} y R_{18} are tal como se definió con anterioridad y en la presente.

[00445] En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador

farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (A) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



en donde,

Z es $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ o $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 , fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} forman juntos un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{37} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo unido a C; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^5 es alquilo C_5-C_{15} o carbociclicualquilo;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13} , CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo;

X es -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -N(R³⁰)-, -C(=O)-, -C(=CH₂)-, -C(=N-NR³⁵)- o -C(=N-OR³⁵)-;

R⁹ y R¹⁰ están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -OR¹⁹, -NR²⁰R²¹ o carbociclilo; o R⁹ y R¹⁰ forman un oxo; u opcionalmente, R⁹ y R¹ forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R⁹ y R¹ forman juntos un enlace directo, y R¹⁰ y R² forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R¹¹ y R¹² están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, -C(=O)R²³, -C(NH)NH₂, SO₂R²³, CO₂R²³ o SO₂NR²⁸R²⁹; o R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R¹³, R²² y R²³ está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R⁶, R¹⁹, R³⁰, R³⁴ y R³⁵ son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R²⁰ y R²¹ están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, -C(=O)R²², SO₂R²², CO₂R²² o SO₂NR²⁶R²⁷; o R²⁰ y R²¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷, R²⁸ y R²⁹ está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R³³ está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR³⁴, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R⁵ no sea 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

[00446] Una composición farmacéutica (por ejemplo, para administración oral o suministro por inyección o dispositivos combinados o para la aplicación como una gota oftálmica) puede estar en forma de un líquido o un sólido. Una composición farmacéutica líquida puede incluir, por ejemplo, uno o varios de

los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, con preferencia solución 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 quelantes; buffers y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Se puede adicionar una preparación parenteral en ampollas, jeringas descartables o viales multidosis hechos de vidrio o plástico. Se usa comúnmente solución salina como excipiente, y una composición farmacéutica inyectable o una composición que se suministra ocularmente es preferentemente estéril.

[00447] Al menos se puede administrar un compuesto derivado de amina unido con alcoxifenilo a un ser humano u otros vertebrados no humanos. En determinadas formas de realización, el compuesto es sustancialmente puro, porque contiene menos de aproximadamente 5% o menos de aproximadamente 1% o menos de aproximadamente 0,1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermediarios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en una o varias de las etapas de un método de síntesis. En otras formas de realización, se puede administrar una combinación de uno o varios compuestos derivados de amina unidos con alcoxifenilo.

[00448] Un compuesto derivado de amina unido con alcoxifenilo se puede suministrar a un sujeto por medios apropiados, que incluyen, por ejemplo, administración oral, parenteral, intraocular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal (u otros métodos de suministro a las membranas mucosas, por ejemplo, de la nariz, la garganta y los tubos bronquiales) o por administración local en el ojo o por medio de un dispositivo intraocular o periocular. Los modos de administración local pueden incluir, por ejemplo, gotas oftálmicas, inyección intraocular o inyección periocular. La inyección periocular incluye típicamente la inyección del inhibidor de isomerización

sintético, es decir, compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo debajo de la conjuntiva o en el espacio de Tennon (debajo del tejido fibroso que está por encima del ojo). La inyección intraocular implica típicamente una inyección del compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo en el vítreo. En determinadas formas de realización, la administración es no invasiva, como por medio de gotas oftálmicas o forma de dosificación oral o como un dispositivo combinado.

[00449] Un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo se puede formular para administrar usando portadores o vehículos (apropiados) farmacéuticamente aceptables, así como técnicas usadas rutinariamente en el arte. Un portador farmacéuticamente aceptable o apropiado incluye un portador oftalmológicamente apropiado o aceptable. Un portador se selecciona de acuerdo con la solubilidad del compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo. Las composiciones oftalmológicas apropiadas incluyen aquellas que se pueden administrar en forma local en el ojo, tales como por medio de gotas oftálmicas, inyección o similares. En el caso de gotas oftálmicas, la formulación también puede incluir opcionalmente, por ejemplo, agentes oftalmológicamente compatibles tales como agentes isotonzantes tales como cloruro de sodio, glicerina concentrada, y similares; agentes tampón tales como fosfato de sodio, acetato de sodio, y similares; tensioactivos tales como mono-oleato de polioxietilensorbitano (también mencionado como Polisorbato 80), polioxilestearato 40, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, y similares; agentes de estabilización tales como citrato de sodio, edentato de sodio, y similares; conservantes tales como cloruro de benzalconio, parabenos, y similares; y otros ingredientes. Los conservantes se pueden emplear, por ejemplo, en un nivel de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0% en peso/volumen. El pH de la formulación está usualmente dentro del rango aceptable para formulaciones oftalmológicas, como dentro del rango de aproximadamente pH 4 a 8.

[00450] Para inyección, el compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo se puede proveer en una solución de grado salino para inyección, en forma de una solución liposomal inyectable, un sistema polimérico de liberación lenta o similares. Las inyecciones intraoculares y perioculares son conocidas por los especialistas en el arte y se describen en numerosas publicaciones que incluyen, por ejemplo, Spaet, Ed., *Ophthalmic Surgery: Principles of Practice*, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., 85-87, 1990.

[00451] Para suministrar una composición que comprende al menos uno de los compuestos descritos en la presente por una ruta mucosal, que incluye el suministro a los pasajes nasales, la garganta y las vías aéreas, la composición se puede suministrar en forma de un aerosol. El compuesto puede estar en forma de un líquido o un polvo para el suministro intramucosal. Por ejemplo, la composición se puede suministrar por vía de un contenedor de aerosol presurizado con un propelente apropiado, como un propelente hidrocarbonado (por ejemplo, propano, butano, isobuteno). La composición se puede suministrar por medio de un sistema de suministro no presurizado como un nebulizador o atomizador.

[00452] Las formas de dosis oral apropiadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, sachets o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material apropiado de fácil disolución en el tracto digestivo. Los portadores sólidos no tóxicos apropiados que se pueden usar incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. (Ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))).

[00453] Los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente se pueden formular para una liberación sostenida o lenta. Estas composiciones en general se pueden preparar usando tecnología bien conocida y

administrar, por ejemplo, por implantación oral, periocular, intraocular, rectal o subcutánea o por implantación en el sitio blanco deseado. Las formulaciones de liberación sostenida pueden contener un agente disperso en una matriz portadora y/o contenida dentro de un reservorio rodeado por una membrana controladora de la velocidad. Los excipientes para usar dentro de estas formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; con preferencia, la formulación provee un nivel relativamente constante de liberación de componente activo. La cantidad de compuesto activo contenido dentro de una formulación de liberación sostenida depende del sitio de implantación, la velocidad y la duración esperada de liberación, y la naturaleza de la condición por tratar o prevenir.

[00454] La absorción sistémica del fármaco de un fármaco o composición administrada por medio de una ruta ocular es conocida por los especialistas en el arte (ver, por ejemplo, Lee et al., *Int. J. Pharm.* 233:1-18 (2002)). En una forma de realización, un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo se suministra por medio de un método de suministro ocular tópico (ver, por ejemplo, *Curr. Drug Metab.* 4:213-22 (2003)). La composición puede ser en forma de una gota oftálmica o ungüento o similares, tales como, gotas oftálmicas acuosas, suspensiones oftálmicas acuosas, gotas oftálmicas no acuosas y suspensiones oftálmicas no acuosas, geles, ungüentos oftálmicos, etc. Para preparar un gel, por ejemplo, se pueden usar polímero de carboxivinilo, metilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa, polímero de anhídrido etilenmaleico y similares.

[00455] La dosis de la composición que comprende al menos uno de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente pueden diferir, según la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, estado de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que usará un especialista en el arte en la técnica médica para determinar la dosis. Cuando la composición se usa como gotas

oftálmicas, por ejemplo, una a varias gotas por unidad de dosis, con preferencia 1 ó 2 gotas (aproximadamente 50 µl por 1 gota), se puede aplicar aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día.

[00456] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera apropiada para la enfermedad en tratamiento (o prevención) tal como determinan las personas con experiencia en las artes médicas. Se determinará una dosis apropiada y una duración y frecuencia apropiadas de administración por medio de tales factores, como la condición del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular de ingrediente activo, y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento apropiados proveen las composiciones en una cantidad suficiente para proveer un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un rendimiento clínico mejorado, tales como remisiones totales o parciales más frecuentes o supervivencia más prolongada sin enfermedades y/o supervivencia general o una reducción de la gravedad de los síntomas). Para uso profiláctico, una dosis deberá ser suficiente para prevenir, retardar el inicio o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con neurodegeneración de las células neuronales retinales y/o degeneración de otras células retinales maduras tales como células de RPE. Las dosis óptimas se pueden determinar en general usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptima puede depender de la masa corporal, el peso o el volumen sanguíneo del paciente.

[00457] Las dosis de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo se pueden seleccionar apropiadamente según el estado clínico, la condición y la edad del sujeto, la forma posológica y similares. En el caso de las gotas oftálmicas, un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo se puede administrar, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,1 mg o aproximadamente 1 mg, a aproximadamente 25 mg, a aproximadamente 50 mg, a aproximadamente 90 mg por

dosis individual. Las gotas oftálmicas se pueden administrar una o varias veces por día, de ser necesario. En el caso de las inyecciones, las dosis apropiadas pueden ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 mg, de aproximadamente 0,001 mg, de aproximadamente 0,01 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, a aproximadamente 25 mg, a aproximadamente 50 mg o a aproximadamente 90 mg del compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo, una a siete veces por semana. En otras formas de realización, se puede administrar aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg del compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo una a siete veces por semana.

[00458] Las dosis orales pueden oscilar típicamente de 1,0 a 1000 mg, una a cuatro veces o más por día. Un rango de dosis de ejemplo para administración oral va de 10 a 250 mg una a tres veces por día. Cuando la composición es una formulación líquida, la composición comprende al menos 0,1% de compuesto activo en masa o peso particular (por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg) por unidad de volumen de portador, por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 60%.

[00459] En determinadas formas de realización, al menos un compuesto de amina derivado de alcoxifenilo descrito en la presente se puede administrar en condiciones y en un momento que inhibe o previene la adaptación a la oscuridad de células fotorreceptoras de bastones. En determinadas formas de realización, el compuesto se administra a un sujeto al menos 30 minutos (media hora), 60 minutos (una hora), 90 minutos (1,5 horas) o 120 minutos (2 horas) antes de acostarse. En determinadas formas de realización, el compuesto se puede administrar por la noche antes de que el sujeto se vaya a dormir. En otras formas de realización, un estímulo luminoso puede bloquearse o eliminarse durante el día o en condiciones de luz normales colocando al sujeto en un ambiente en el que se retiró la luz, tales como ubicación del sujeto en un ambiente oscuro o aplicando una máscara ocular sobre los ojos del sujeto.

Cuando el estímulo luminoso se elimina de esta manera o por otros medios contemplados en el arte, el agente se puede administrar antes de irse a dormir.

[00460] Las dosis de los compuestos que se pueden administrar para prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones se pueden seleccionar apropiadamente según el estado clínico, la condición y la edad del sujeto, la forma de dosificación y similares. En el caso de gotas oftálmicas, el compuesto (o la composición que comprende el compuesto) se puede administrar, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg, de aproximadamente 0,1 mg o de aproximadamente 1 mg, a aproximadamente 25 mg, a aproximadamente 50 mg, a aproximadamente 90 mg por dosis única. En el caso de las inyecciones, las dosis apropiadas pueden ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 mg, de aproximadamente 0,001 mg, de aproximadamente 0,01 mg o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, a aproximadamente 25 mg, a aproximadamente 50 mg o a aproximadamente 90 mg del compuesto, administradas cualquier cantidad de días entre 1 a 7 días por semana antes de irse a dormir o antes de retirar al sujeto de las fuentes de luz. En otras determinadas formas de realización, para la administración del compuesto por gotas oftálmicas o inyección, la dosis está entre 1-10 mg (compuesto)/kg (peso corporal del sujeto) (es decir, por ejemplo, 80-800 mg totales por dosis para un sujeto que pesa 80 kg). En otras formas de realización, se pueden administrar aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg de compuesto 1 a 7 veces por semana. Las dosis orales pueden variar típicamente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 mg, administradas cualquier cantidad de días entre 1 y 7 días por semana. Un rango de dosis de ejemplo para administración oral va de aproximadamente 10 a aproximadamente 800 mg una vez por día antes de irse a dormir. En otras formas de realización, la composición se puede suministrar por administración intravítrea.

[00461] También se proveen métodos de fabricación de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente. Una composición que comprende un excipiente o portador farmacéuticamente aceptables y al menos uno de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente se pueden preparar por síntesis del compuesto de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente o practicados en el arte y luego formular el compuesto con un portador farmacéuticamente aceptable. La formulación de la composición será apropiada y dependerá de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, la vía de suministro, la dosis y la estabilidad del compuesto.

[00462] Otras formas de realización y usos serán obvios para el especialista en el arte a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proveen meramente como ilustrativos de diversas formas de realización y no se construyen para limitar la invención de modo alguno.

EJEMPLOS

[00463] Salvo que se observa de otro modo, los reactivos y los solventes se usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se usaron solventes anhidros para transformaciones sintéticas generalmente consideradas sensibles a la humedad. Se realizaron cromatografía flash en columna y cromatografía en capa delgada (TLC) en gel de sílice, salvo que se indique otra cosa. La cromatografía flash en columna por gradiente se realizó en un instrumento Biotage. Los espectros de resonancia magnética nuclear protónicos y carbónicos se obtuvieron en un espectrómetro Varian 400/54 a 400 MHz para protones y 125 MHz para carbonos, tal como se observó. Se dan los espectros en ppm (δ) y constantes de acoplamiento, J , se informan en Hertz (Hz). El solvente protonado residual se usó como pico de referencia para espectros protónicos y carbónicos.

[00464] Los análisis de RP HPLC se obtuvieron usando una columna Gemini C₁₈ (150 × 4,6 mm, 5μ, Phenomenex) con detección a 220 nm usando un programa de gradiente de solvente estándar.

Método 1

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,0	1,0	70,0	30,0
6,0	1,0	20,0	80,0
9,0	1,0	5,0	95,0
11,0	1,0	70,0	30,0
15,0	1,0	30,0	30,0

A = Se agregó agua con 0,05% de ácido trifluoroacético

B = Acetonitrilo con 0,05% de ácido trifluoroacético

Método 2

Tiempo (min)	Flujo (mL/min)	%A	%B
0,0	1,0	70,0	30,0
14,2	1,0	20,0	80,0
17,0	1,0	5,0	95,0
20,0	1,0	70,0	30,0
24,0	1,0	30,0	30,0

A = Se agregó agua con 0,05% de ácido trifluoroacético

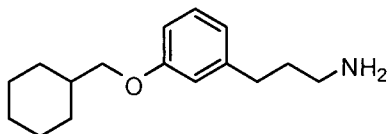
B = Acetonitrilo con 0,05% de ácido trifluoroacético

[00465] Los análisis de HPLC quiral se obtuvieron usando una columna Chiralpak IA (4,6 mm x 250 mm, 5μ) con detección de disposición de diodos. El eluyente usado era 95% de heptanos, 5% de EtOH: 0,1% de ácido etansulfónico. La velocidad de flujo era de 1 mL/min; la temperatura de la columna era de 25 °C.

[00466] Los siguientes Ejemplos 1-196 describen la preparación de un compuesto descrito en la presente.

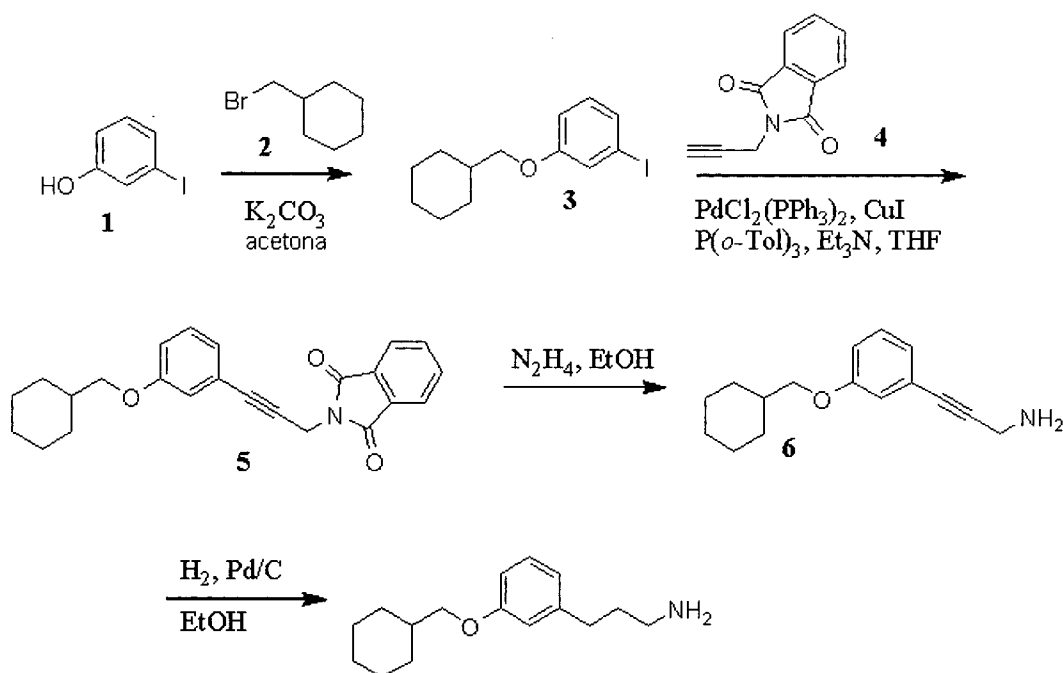
EJEMPLO 1

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-amina



[00467] La 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 1:

Esquema 1



[00468] **Etapla 1:** Una mezcla de 3-yodofenol (**1**) (1,1 g, 5 mmol), bromuro **2** (2,1 mL, 15 mmol) y carbonato de potasio (2,07 g, 15 mmol) en acetona (20 mL) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla se dividió en EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso al 10%, luego salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente del 0 al 30% de EtOAc-hexanos) dio éter **3** en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,08 g, 68%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,26 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92

(dq, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,74 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,60-1,77 (m, 6H), 0,95-1,28 (m, 5H).

[00469] Etapa 2: Preparación de acetileno **4**: A una mezcla helada de bromuro de propargilo (50 g de una solución al 80% en tolueno, 336 mmol) en DMF (200 mL) bajo argón se añadió ftalimida de potasio (64,7 g, 350 mmol) a través de un embudo. El embudo se enjuagó con DMF adicional (50 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. Después de eliminar los sólidos de la mezcla por filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en EtOAc y agua y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y NaHCO_3 acuoso saturado y se secaron sobre MgSO_4 . La solución se concentró a presión reducida para dar un sólido blanquecino. El producto se suspendió en agua, se sonicó y el sólido resultante se recogió por filtración. Después de secar al vacío, el sólido se trituroó con hexanos, se recogió por filtración y se secó para dar acetileno **4** en forma de un sólido ligeramente blanquecino. Rendimiento (49,7 g, 80%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 4,38 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H).

[00470] Una mezcla de yoduro **3** (1,00 g, 3,16 mmol), acetileno **4** (0,643 g, 3,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,042 g, 0,06 mmol, yoduro de cobre (I) (0,011 g, 0,06 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (0,037 g, 0,12 mmol) y trietilamina (3 mL) en THF (10 mL) se desgasificó (vac/argón) y se agitó a 55 °C bajo argón durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y luego se diluyó con una pequeña cantidad de diclorometano. La purificación por cromatografía flash (gradiente del 5 al 40% de EtOAc-hexanos) dio ftalimida **5** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,7 g, 59%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,90-6,96 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,60-1,76 (m, 6H), 0,94-1,26 (m, 5H).

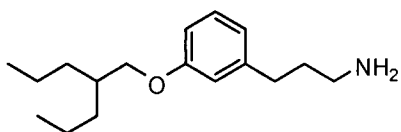
[00471] Etapa 3: A una solución de ftalimida **5** (0,7 g, 1,85 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,5

mL) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en EtOAc (50 mL) y el producto se recogió por filtración para dar amina **6** que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

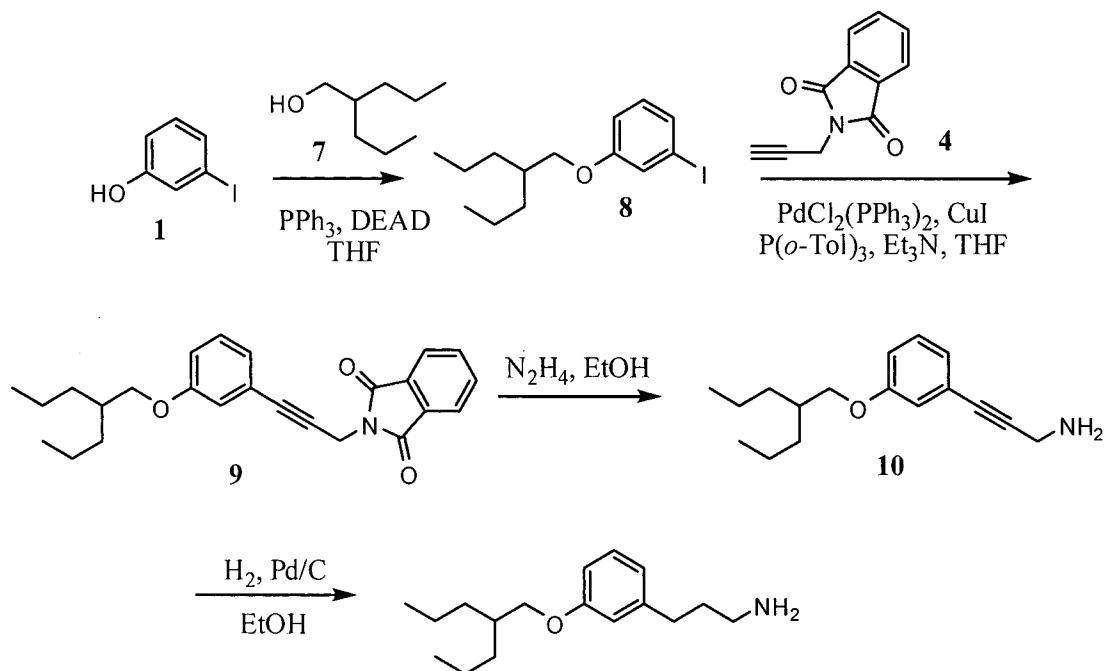
[00472] Etapa 4: A una solución de amina **6** (etapa previa) en EtOH (10 mL) bajo argón se añadió Pd/C al 10% (0,1 g). El recipiente se llenó con hidrógeno y la mezcla se agitó bajo un balón de hidrógeno durante la noche. La mezcla se filtró a través de un filtro de 0,45 µm y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (80 al 100% (gradiente 9:1 EtOAc:NH₃ 7 M en MeOH)-hexanos) dio el Ejemplo **1** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,192 g, 42% para dos etapas): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 3,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,47-2,55 (m, 2H), 1,71-1,75 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 9H), 0,84-0,87 (m, 5H).

EJEMPLO 2

Preparación de 3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-amina



[00473] 3-(3-(2-Propilpentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 2:
Esquema 2



[00474] **Etapla 1:** A una solución de fenol **1** (0,66 g, 3 mmol), alcohol **7** (0,49 mL, 3,1 mmol, y PPh_3 (0,865 g, 3,3 mmol) en THF (7 mL) bajo argón se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,44 mL, 3,3 mmol) gota a gota con agitación rápida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se concentró. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 5 al 50% de EtOAc-hexanos) dio éter **8** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,995 g, cuant): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24-7,26 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,70-1,73 (m, 1H), 1,25-1,38 (m, 8H), 0,84-0,87 (m, 6H).

[00475] **Etapla 2:** El acoplamiento de éter **8** con acetileno **4** según el método descrito en el Ejemplo 1 dio ftalimida **9** en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento (0,77 g, 69%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,69-1,71 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 8H), 0,82-0,85 (m, 6H).

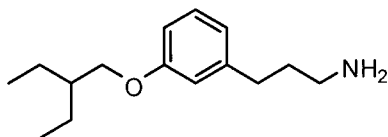
[00476] **Etapla 3:** La desprotección de ftalimida **9** con hidrazina de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 1 dio

amina **10** que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

[00477] Etapa 4: La hidrogenación de alquino **10** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** dio el Ejemplo **2**. Rendimiento (0,291 g, 56% dos etapas): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67-6,71 (m, 3H), 3,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,47-2,52 (m, 8H), 1,55-1,80 (m, 8H), 1,12-1,32 (m, 5H), 0,96-1,06 (m, 2H).

EJEMPLO 3

Preparación de 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-1-amina



[00478] La 3-(3-(2-Etilbutoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 1.

[00479] Etapa 1: La alquilación de fenol **1** con 1-bromo-2-etilbutano dio 1-(2-etilbutoxi)-3-yodobenceno en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,29 g, 85%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24-7,28 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,94 (dq, $J = 8,0$, 0,8, 1H), 3,83 (d, $J = 5,6$, 2H), 1,55-1,59 (m, 1H), 1,28-1,44 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,2$, 6H).*

[00480] Etapa 2: El acoplamiento de 1-(2-etilbutoxi)-3-yodobenceno con acetileno **4** dio 2-(3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)prop-2-inil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido anaranjado claro. Rendimiento (0,80 g, 53%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,22 (dd, $J = 9,2$, 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 3,81 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,30-1,43 (m, 4H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

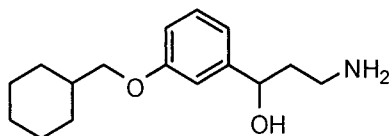
[00481] Etapa 3: La desprotección de 2-(3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)prop-2-inil)isoindolin-1,3-diona con hidrazina dio 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)prop-2-in-1-amina que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

[00482] Etapa 4: La hidrogenación de 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)prop-2-in-1-amina dio el Ejemplo **3** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,320 g, 63% dos etapas): ^1H RMN

(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 3,81 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,55-1,62 (m, 3H), 1,33-1,45 (m, 6H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

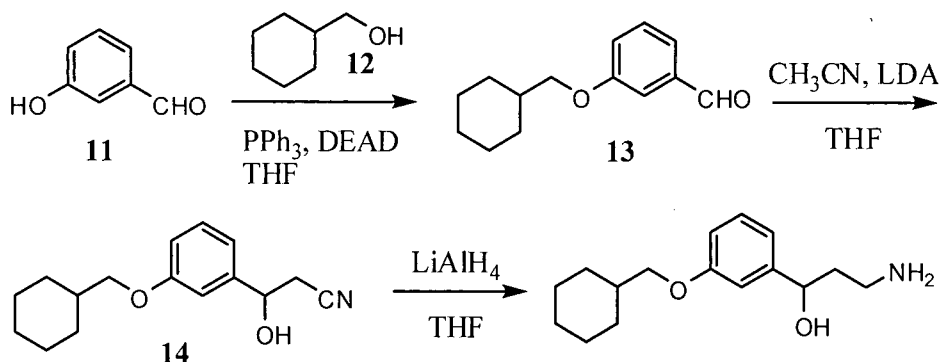
EJEMPLO 4

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00483] 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 3:

Esquema 3



[00484] **Etapas 1:** El acoplamiento de 3-hidroxibenzaldehído (11) (2,3 g, 18,9 mmol) con ciclohexilmetanol (12) (2,1 g, 18,9 mmol) se realizó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 2 excepto en que la adición de azodicarboxilato de dietilo se llevó a cabo a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico (100 mL). El ppt blanco resultante se eliminó por filtración. Se repitieron la trituration y la filtración. El filtrado se refiltró a través de sílice (eluyente 10% de EtOAc-hexanos) y se concentró a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 20% de EtOAc-hexanos) seguido por TLC prep (25% de EtOAc-hexanos) de fracciones impuras dio éter 13 en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (1,6 g, 39%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,45-7,5 (m, 2H),

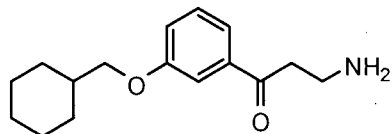
7,38-7,39 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 3,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 4H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

[00485] Etapa 2: A una solución de -78 °C de acetonitrilo (0,578 mL, 10,99 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo argón, se añadió una solución de LDA (5,85 mL de una solución 2 M en THF, 11,73 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución de aldehído **13** (1,6 g, 7,3 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se neutralizó con agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20 a 60% de EtOAc-hexanos) dio alcohol **14** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,3 g, 68%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,31 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,85-6,88 (m, 1H), 5,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,77 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,14-1,36 (m, 4H), 1,01-1,10 (m, 2H).

[00486] Etapa 3: A una solución helada de nitrilo **14** (1,3 g, 5 mmol) en THF seco (20 mL) bajo argón se añadió LiAlH_4 (5 mL de una solución 2 M en THF, 10 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se neutralizó con la adición de Na_2SO_4 acuoso saturado hasta que cesó la producción de gas. La mezcla se filtró a través de Celite y el Celite se enjuagó con THF. La solución se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (5 a 10% de NH_3 7 M en MeOH-EtOAc) dio el Ejemplo **4** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,705 g, 53%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 4,90 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,12 (br s, 2H), 3,06 (ddd, $J = 12,4, 6,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,90-2,96 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 3H), 1,67-1,81 (m, 6H), 1,15-1,34 (m, 3H), 0,99-1,09 (m, 2H).

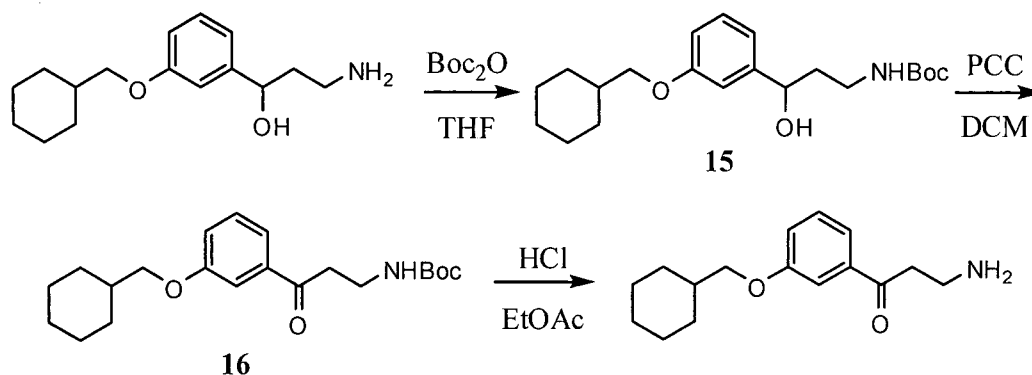
EJEMPLO 5

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ona



[00487] La 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ona se preparó a partir de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol según el método mostrado en el Esquema 4:

Esquema 4



[00488] Etapa 1: A una solución de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (0,300 g, 1,14 mmol) en THF (5 mL) se añadió Boc_2O (0,249 g, 1,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto **15** se usó en la siguiente etapa sin purificación.

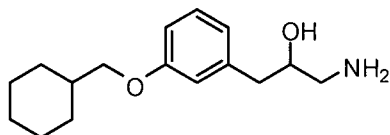
[00489] Etapa 2: A una solución del compuesto **15** (aprox. 1,14 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió clorocromato de piridinio (0,295 g, 1,14 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se añadió celite y se agitó la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (EtOAc-hexanos) dio cetona **16** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[00490] Etapa 3: A una solución de cetona **16** (aprox. 1,14 mmol) en EtOAc se añadió HCl (2,7 ml de una solución 4,2 M en

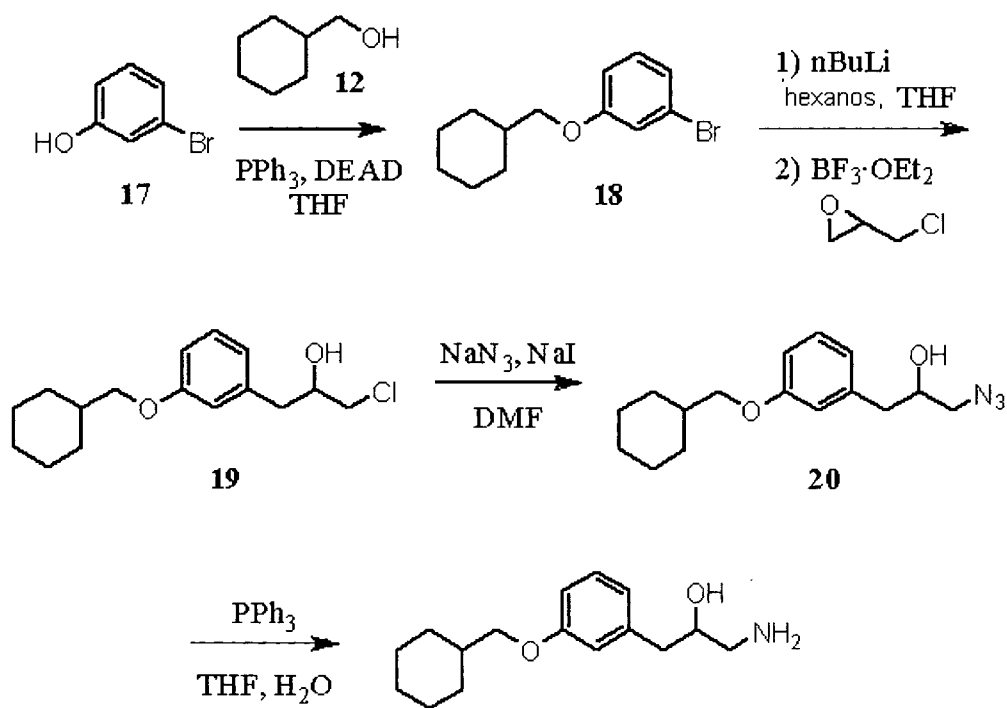
EtOAc, 11,4 mmol). La agitación a temperatura ambiente dio un ppt blanco que se recogió por filtración y se secó al vacío. Se recuperó un segundo lote de ppt del filtrado después de enfriar hasta 4 °C para dar el Ejemplo 5 en forma de polvo blanco. Rendimiento (0,190 g, 56% para tres etapas): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (br s, 3H), 7,52 (dt, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 2,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,22, (ddd, $J = 8,0, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,41 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,62-1,74 (m, 4H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,99-1,09 (m, 2H).

EJEMPLO 6

Preparación de 1-amino-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-2-ol



[00491] 1-amino-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-2-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 5: Esquema 5



[00492] Etapa 1: El acoplamiento de 3-bromofenol (**17**) (5,0 g, 28,9 mmol) con ciclohexilmetanol (**12**) (3,3 g, 28,9 mmol) se realizó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 2 excepto en que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se trituyó con 20% de éter dietílico-hexanos. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (100% hexanos) dio éter **18** en forma de un líquido claro. Rendimiento (5,03 g, 65%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,91 (dq, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,60-2,47 (m, 6H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,95-1,05 (m, 2H).

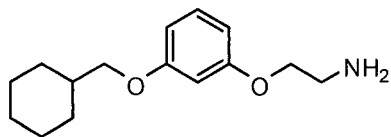
[00493] Etapa 2: El éter **18** (2,5 g, 9,29 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 h, luego se enfrió bajo N_2 . Se agregó THF anhidro (20 mL) y la solución se enfrió hasta -78 °C, se agregó $n\text{-BuLi}$ (6,4 mL de una solución 1,6 M en hexanos, 10,2 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de agitar la mezcla durante 10 min a -78 °C, se añadió BF_3 -eterato de dietilo (1,3 mL, 10,35 mmol) seguido de la adición de una solución de epiclorhidrina (0,73 mL, 9,31 mmol) en THF (5 mL) gota a gota en porciones durante 11 min. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -78 °C, luego se neutralizó con la adición gota a gota de agua (5 mL). Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió en MTBE y agua y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación por cromatografía flash (EtOAc:hexanos 1:8, con preadsorción en gel de sílice) dio clorhidrina **19** con una pureza de aproximadamente el 90%. Rendimiento (1,11 g, 42%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 5,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 11,0, 4,5 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,0, 5,5 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 13,5, 5,3 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 13,5, 7,4 Hz, 1H), 1,62-1,79 (m, 6H), 1,12-1,28 (m, 3H), 0,84-1,06 (m, 2H).

[00494] Etapa 3: A una solución de clorhidrina **19** (1,11 g, 3,92 mmol) en DMF anhidra (30 mL) bajo N₂ se añadieron NaN₃ (1,28 g, 19,6 mmol) y NaI (0,147 g, 2,26 mmol). La mezcla se calentó a 75 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, LiCl acuoso al 5% y salmuera. La solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 2 h para dar azida **20** en forma de un aceite marrón que se usó sin purificación. Rendimiento (1,11 g, 97% crudo).

[00495] Etapa 4: A una solución de azida **20** (1,11 g, 3,84 mmol) en THF (30 mL) bajo N₂ se añadió PPh₃ (1,01 g, 3,85 mmol) y agua (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió en NaHCO₃ acuoso al 10% y diclorometano. La capa acuosa se reextrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (100% de diclorometano, luego 85:14:1 de (diclorometano:EtOH:NH₄OH) dio un aceite incoloro que se secó en un horno de vacío a 40 °C durante la noche para dar el Ejemplo 6 en forma de un aceite de color amarillo pálido que formó un sólido blanco amorfo con reposo. Rendimiento (0,70 g, 69%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,68-6,74 (m, 3H), 3,71 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,50-3,52 (m, 1H), 2,62 (dd, *J* = 13,3, 5,7 Hz, 1H), 2,49-2,52 (m, 1H), 2,45-2,47 (m, 1H), 2,37 (dd, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 1,62-1,80 (m, 6H), 1,16-1,26 (m, 3H), 0,99-1,05 (m, 2H).

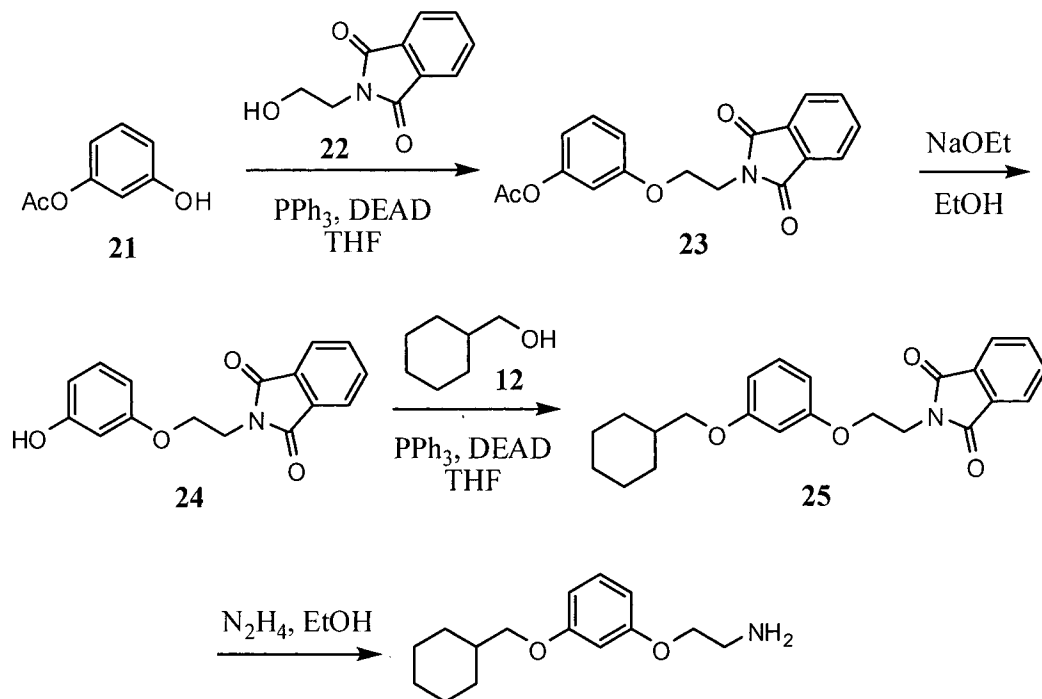
EJEMPLO 7

Preparación de 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)etanamina



[00496] La 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 6.

Esquema 6



[00497] Etapa 1: A una solución de fenol **21** (1,74 g, 11,44 mmol), alcohol **22** (2,25 g, 11,77 mmol) y PPh_3 (3,30 g, 12,58 mmol) en THF anhidro (60 mL) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (2,30 g, 13,2 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se concentró a presión reducida. Se añadieron hexanos al sólido de goma para formar una suspensión. Se añadió lentamente EtOAc hasta que el sólido cambió a un precipitado fino que se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 70% de EtOAc-hexanos, cargado como una solución concentrada en CH_2Cl_2) dio éter **23**. Rendimiento (1,30 g, 38%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85-7,86 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,75 (dq, $J = 8,4, 0,8$ Hz, 1H), 6,66 (dq, $J = 8,0, 0,8$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H).

[00498] Etapa 2: El éter **23** (1,34 g, 4,11 mmol) se disolvió en EtOH caliente (30 mL). Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó NaOEt en EtOH (2 mL de una solución 2,68 M,

5,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 35 min. Se agregó solución de NaOEt adicional en EtOH (2,68 M, 0,60 mL, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó durante otros 35 min. Se agregaron soluciones de NaHSO₄ acuoso (3,0 mL), NH₄Cl acuoso saturado (10 mL) y salmuera (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 100% de EtOAc-hexanos) dio fenol **24**. Rendimiento (0,4921 g, 42%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), δ 6,39-6,46 (m, 3H), 5,35 (br s, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H).

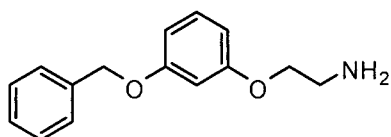
[00499] Etapa 3: A una solución helada de PPh₃ (0,498 g, 1,90 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,3508 g, 2,0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla helada se agitó durante 10 min. Una solución de ciclohexilmetanol (0,1182 g, 1,04 mmol) en THF (2 mL) se añadió, seguido de una solución de fenol **24** (0,2841 g, 0,9993 mmol) en THF (2 mL). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se agregaron más ciclohexilmetanol (0,1194 g, 1,308 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,354 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó brevemente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 100% de EtOAc-hexanos, cargado como una solución concentrada en diclorometano, se repitió dos veces) dio éter **25**. Rendimiento (0,1983 g, 52%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78-7,81 (m, 2H), 7,63-7,76 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,35-6,41 (m, 3H), 4,13 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,59-1,79 (m, 5H), 1,07-1,27 (m, 4H), 0,85-0,99 (m, 2H).

[00500] Etapa 4: A una solución de éter **25** (0,1443 g, 0,379 mmol) en EtOH (5 mL) a temperatura ambiente se añadió hidrato de hidrazina (0,1128 g, 2,26 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituroó con hexanos. El precipitado se

eliminó por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (75 a 100% (5:5:1 hexano:EtOAc:NH₃ 7 M en MeOH) hexanos) dio el Ejemplo 7 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,0337, g, 36%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,10-7,14 (m, 1H), 6,43-6,47 (m, 3H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,61-1,75 (m, 5H), 1,48 (br s, 2H), 1,10-1,28 (m, 4H), 0,95-1,05 (m, 2H).

EJEMPLO 8

Preparación de 2-(3-(benciloxi)fenoxi)etanamina



[00501] La 2-(3-(benciloxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 7.

[00502] Etapa 1: A una suspensión de acetato **23** (3,10 g, 9,50 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió HCl acuoso 6 M (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se calentó a 60 °C durante 15 min. Se agregó más MeOH (10 mL) y la mezcla se calentó hasta disolver todo el material. Se agregó HCl 6 M adicional (5 mL) y la mezcla se calentó inicialmente, luego a 60 °C durante 15 min. Después de enfriar, la mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó agua (aproximadamente 50 mL) a la mezcla y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y hexanos, luego se secó en un desecador al vacío para dar fenol **24**. Rendimiento (2,27 g, 84%).

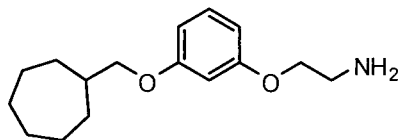
[00503] Etapa 2: El fenol **24** se acopló con alcohol bencílico de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 2 excepto en que la mezcla de reacción se agitó durante a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron hexanos al residuo para formar una suspensión. Se añadió lentamente EtOAc hasta que el sólido de goma se volvió un precipitado que se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (gradiente de 10 a 40% de EtOAc-hexanos) dio 2-(2-

(3-(benciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona contaminada con alcohol bencílico. La mezcla cruda se trituro con hexanos y el producto se recogió por filtración para dar 2-(2-(3-(benciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un polvo cristalino fino. Rendimiento (0,7110 g, 65%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,29-7,42 (m, 5H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,48-6,57 (m, 3H), 5,01 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H).

[00504] Etapa 3: La 2-(2-(3-(benciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 7 excepto en que la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 23 h. El Ejemplo 8 se aisló en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,3913 g, 85%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31-7,45 (m, 5H), 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,52-6,61 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,34 (br s, 2H).

EJEMPLO 9

Preparación de 2-(3-(cicloheptilmetoxi)fenoxi)etanamina



[00505] 2-(3-(Cicloheptilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 7.

[00506] Etapa 1: A una solución helada de ácido cicloheptancarboxílico (83 g, 0,58 mol) en THF (350 mL) se añadió BH_3 -THF (700 mL de una solución 1 M en THF, 0,70 mol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con la adición de MeOH (300 mL) inicialmente gota a gota, luego más rápidamente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió en EtOAc y NaHCO_3 acuoso, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por destilación (96°C a 19 Torr) dio cicloheptilmetanol puro. Rendimiento (58,3 g, 78%). ^1H RMN

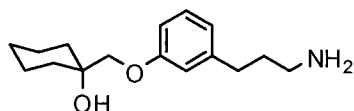
(DMSO- d_6) δ 4,36 (dt, $J = 3,5, 1,9$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,34-1,69 (m, 11H), 1,02-1,10 (m, 2H).

[00507] Etapa 2: El fenol **24** se acopló con cicloheptilmetanol de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 2 excepto en que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego a 60 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, luego se añadió 10% de EtOAc-hexanos. La mezcla se sonicó y se agitó, y el precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (20% EtOAc-hexanos) dio 2-(2-(3-(cicloheptilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona. Rendimiento (0,3465 g, 51%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,67 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,79-1,95 (m, 3H), 1,42-1,71 (m, 8H), 1,20-1,34 (m, 2H).

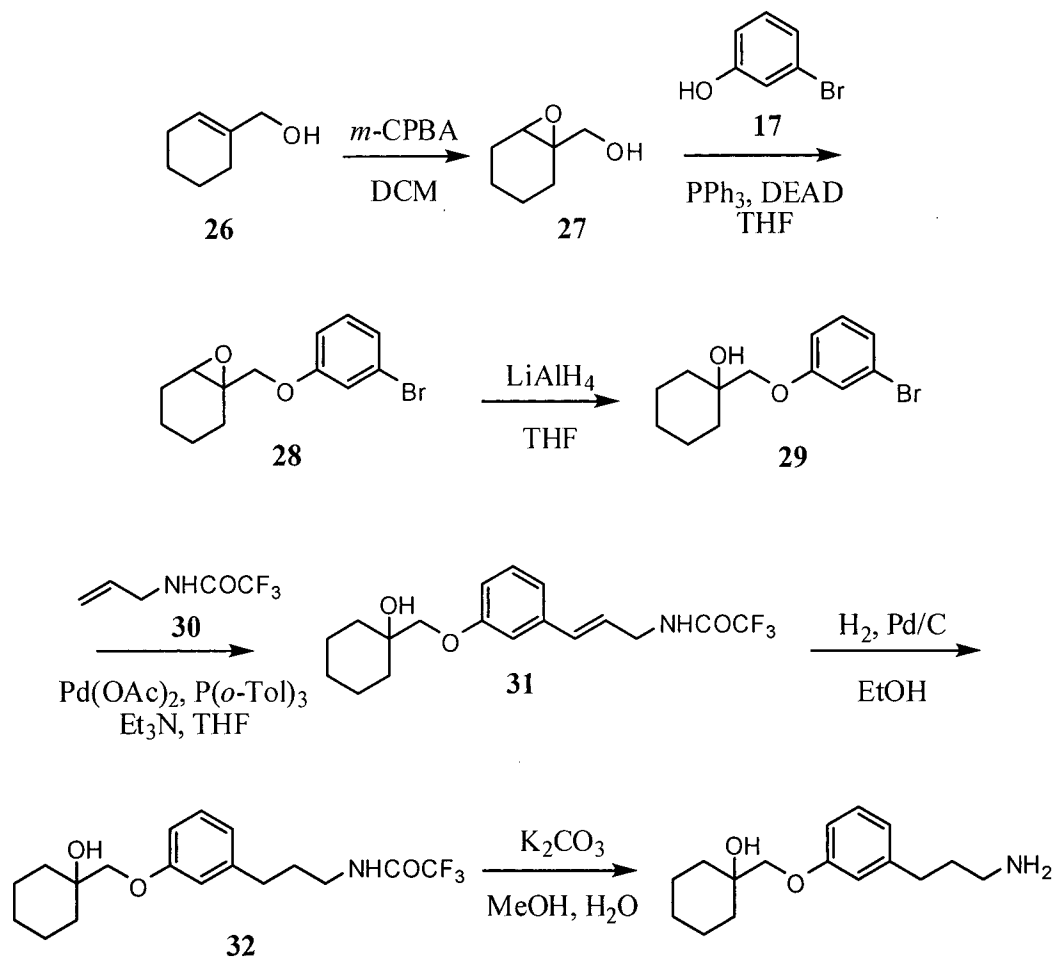
[00508] Etapa 3: 2-(2-(3-(Cicloheptilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 7 excepto en que la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. El Ejemplo 9 se aisló en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,3913 g, 85%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47-6,51 (m, 3H), 3,97 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,82-2,0 (m, 3H), 1,24-1,73 (m, 12H).

EJEMPLO 10

Preparación de 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol



[00509] El 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 7.



[00510] Etapa 1: Preparación de ciclohexenilmetanol (**26**): A una solución de 0 °C de ácido 1-ciclohexen-1-carboxílico (5,0 g, 39,7 mmol) en éter dietílico (100 mL) bajo argón se añadió una solución de LiAlH_4 (22 mL de una solución 2 M en THF, 44,0 mmol) gota a gota. Después de dejar calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche. La mezcla luego se neutralizó con la adición gota a gota de agua (10 mL) mientras se agitaba. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para dar ciclohexenilmetanol (**26**). Rendimiento (3,6 g, 82% crudo): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,71 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 1,68–1,77 (m, 4H), 1,11–1,38 (m, 4H).

[00511] Etapa 2: A una suspensión de ciclohexenilmetanol (**26**) (1,76 g, 15,69 mmol) y Na_2CO_3 (5,05 g, 47,6 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (77% máximo, 4,58 g, <20,4 mmol) lentamente. Se produjo evolución de gas. Se agregó diclorometano adicional (10 mL) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida para dar epóxido **27**. Rendimiento (1,59 g, 79%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,67 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,42 (d, $J = 6,4$, 1H), 3,25 (d, $J = 3,2$, 1H), 1,65-2,0 (m, 4H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,22-1,32 (m, 2H).

[00512] Etapa 3: El epóxido **27** se acopló con 3-bromofenol de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 2 excepto en que la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadieron hexanos al residuo. La mezcla se sonicó y se agitó, y el precipitado se filtró. Después de concentrar a presión reducida, la purificación por cromatografía flash (20% de EtOAc-hexanos) dio epóxido **28**. Rendimiento (1,3649 g, 68%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07-7,15 (m, 3H), 6,83-6,86 (m, 1H), 3,93 (q, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 1,56-2,04 (m, 4H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 2H).

[00513] Etapa 4: El epóxido **28** se redujo a alcohol **29** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 4 excepto en que se añadió LiAlH_4 (1,25 equiv.) en dos alícuotas durante 20 min y la mezcla se agitó durante 45 min. La elaboración como en el Ejemplo 4 dio compuesto crudo que se purificó por cromatografía flash (gradiente del 10 al 30% de EtOAc-hexanos) para dar alcohol **29**. Rendimiento (1,0589 g, 78%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08-7,16 (m, 3H), 6,84-6,86 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,49-2,03 (m, 10H).

[00514] Etapa 5: Preparación de *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**): A una solución helada de trifluoroacetato de etilo (15 mL, 142,2 mmol) en THF (40 mL) se

añadió alilamina (12 mL, 57,1 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se agitó durante 55 min. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se secó al vacío para dar acetamida **30**. Rendimiento (18,79 g, 98%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,46 (br s, 1H), 5,79-5,89 (m, 1H), 5,23-5,29 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H).

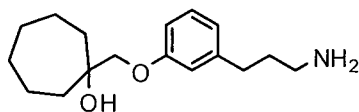
[00515] Una mezcla de alcohol **29** (1,0589 g, 3,71 mmol), *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**) (0,6505 g, 4,25 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (0,0631 g, 0,207 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,0558 g, 0,249 mmol), Et_3N (3 mL, 21,5 mmol) y DMF anhidra (10 mL) se desgasificó por burbujeo con argón y se calentó a 90 °C durante 20 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó EtOAc al residuo y el precipitado resultante se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 70% de EtOAc-hexanos) dio alcohol **31**. Rendimiento (0,8051 g, 61%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,46 (bs, 1H), 6,13-6,20 (m, 1H), 4,09-4,15 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,49-2,04 (m, 10H).

[00516] **Etapla 6:** Una solución de alcohol **31** (0,8051 g, 2,25 mmol) en EtOH (10 mL) se desgasificó con vacío/argón, luego se añadió Pd/C al 10% (0,1049 g). La mezcla se desgasificó nuevamente, luego se colocó bajo H_2 a presión atmosférica. Este procedimiento se repitió, luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de papel de filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio amida **32**. (Rendimiento 0,7023 g, 87%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,29 (m, 1H), 6,75-7,19 (m, 3H), 6,18 (br s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,39 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,90-1,97 (m, 2H), 1,51-1,75 (m, 10H).

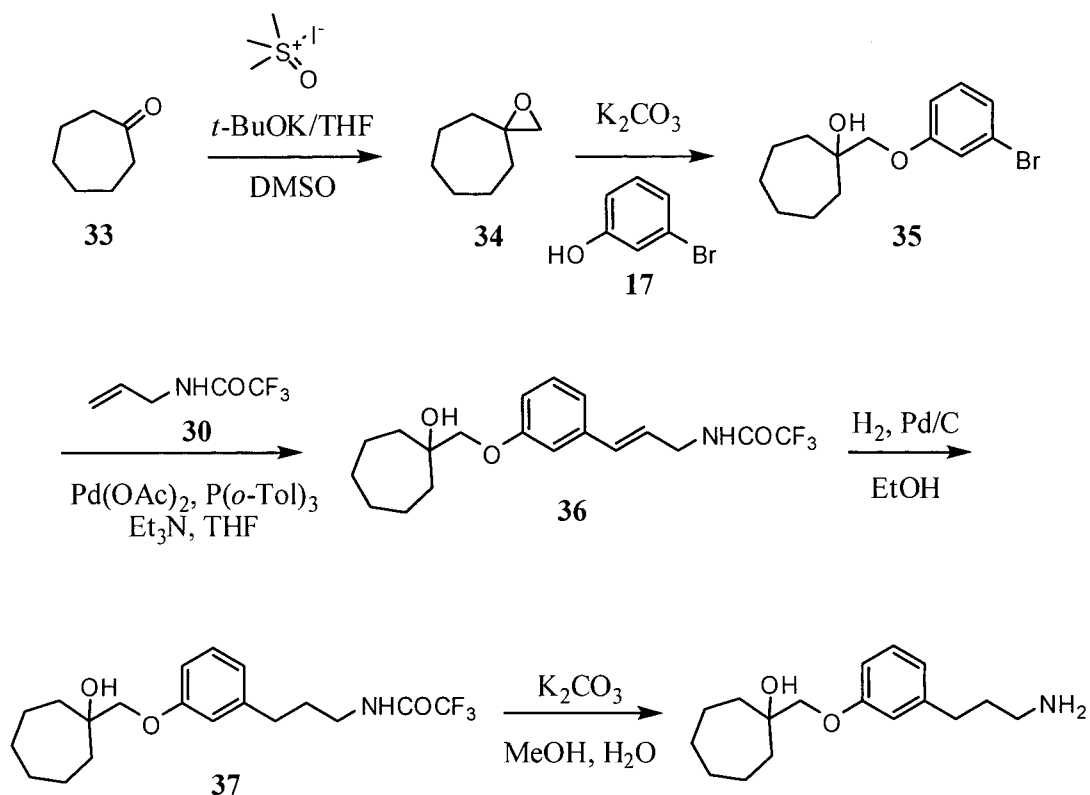
[00517] Etapa 7: A una solución de amida **32** (0,7023 g, 1,95 mmol) en MeOH (16 mL) se añadió K_2CO_3 (1,3911 g, 10,07 mmol). Se agregó agua (7 mL) hasta disolver todo el material. La mezcla se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se dividió en EtOAc y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (9:9:2 EtOAc:hexanos: NH_3 7 M en MeOH) dio el Ejemplo **10**. Rendimiento (0,3192 g, 62%): ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,69-6,74 (m, 3H), 4,30 (br s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,38-1,63 (m, 12H), 1,30 (br s, 2H).

EJEMPLO 11

Preparación de 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)cicloheptanol



[00518] 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)cicloheptanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 8:
Esquema 8



[00519] **Etapa 1:** A una suspensión de cicloheptanona (2,88 g, 25,68 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,88 g, 27,22 mmol) en DMSO (15 mL) se añadió ter-butóxido de potasio (27 mL de una solución 1 M en THF, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se dividió en 25% de EtOAc-hexanos y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida para dar epóxido **34**. Rendimiento (2,86 g, 88%): ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,58 (s, 2H), 1,26-1,72 (m, 12H).

[00520] **Etapa 2:** Una suspensión de epóxido **34** (1,033 g, 8,185 mmol), K_2CO_3 (1,6135 g, 11,67 mmol) y 3-bromofenol (1,6665 g, 9,632 mmol) se calentó sin solvente a 120 °C durante 23 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaOH acuoso al 10%, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron a presión reducida. La purificación por

cromatografía flash (gradiente de 20-40% de EtOAc-hexanos) dio alcohol **35** contaminado con aproximadamente 10% de 3-bromofenol. Rendimiento (1,59 g, 65%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08-7,16 (m, 3H), 6,84-6,87 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,43-1,84 (m, 12H).

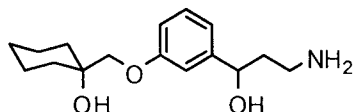
[00521] Etapa 3: El alcohol **35** se acopló con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 excepto en que se calentó durante 18 h. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20 a 50% de EtOAc-hexanos) dio amida **36** en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento (0,81 g, 63%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,49 (br s, 1H), 6,17 (dt, $J = 15,6, 6,8$ Hz, 1H), 4,14 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,41-1,85 (m, 12H).

[00522] Etapa 4: Se hidrogenó la amida **36** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 excepto en que se dejó reaccionar durante 80 min. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20 a 50% de EtOAc-hexanos) dio amida **37** que cristalizó en reposo para dar cristales blancos. Rendimiento (0,7850 g, 97%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 3H), 6,20 (br s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,39 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,42-1,95 (m, 14H).

[00523] Etapa 5: La amida **37** se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 excepto en que se dejó reaccionar durante 22,5 h. La purificación por cromatografía flash (5:5:1 EtOAc: hexanos: NH_3 7 M en MeOH) dio el Ejemplo **11** en forma de un aceite incoloro que cristalizó al secar para formar cristales blancos. Rendimiento (0,2715 g, 47%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,73-6,89 (m, 3H), 4,32 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,32-1,72 (m, 16H).

EJEMPLO 12

Preparación de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol



[00524] Etapa 1: El 3-hidroxibenzaldehído (**11**) se acopló con alcohol **27** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 2 excepto en que se usó alcohol **27** como el reactivo limitante y la mezcla se agitó durante 64 h. La purificación por cromatografía flash (gradiente del 10 al 30% de EtOAc-hexanos) dio 3-(7-oxabicyclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)-benzaldehído en forma de un aceite. Rendimiento (0,90 g, 52%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,19-7,22 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,22 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 1,90-2,04 (m, 4H), 1,48-1,51 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H).

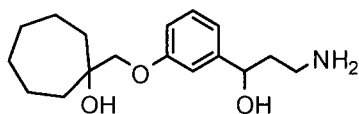
[00525] Etapa 2: A una solución de -78°C de acetonitrilo (240 μL , 4,6 mmol) en THF bajo argón se añadió una solución de LDA (2,2 mL de una solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno, 4,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min. En un recipiente por separado, se enfrió una solución de 3-(7-oxabicyclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)benzaldehído (0,90 g, 4,1 mmol) en THF hasta -78°C bajo argón. La solución de acetonitrilo de litio recién preparada descrita con anterioridad se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con la adición de salmuera seguido de HCl 1 M (4 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 75% de EtOAc-hexanos) dio 3-(3-(7-oxabicyclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanenitrilo en forma de un aceite. Rendimiento (0,340 g, 32%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88-6,91 (m,

3H), 5,01 (br s, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 3,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,76 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,34 (br s, 1H), 1,84-2,05 (m, 4H), 1,42-1,56 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H).

[00526] Etapa 3: A una mezcla helada de 3-(3-(7-oxabicyclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)fenil)-3-hidroxiopropanonitrilo (0,340 g, 1,3 mmol) en THF se añadió LiAlH_4 (1,95 mL de una solución 2 M en THF, 3,9 mmol). Después de calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió rápidamente sobre hielo y se neutralizó con la adición de soluciones de Na_2SO_4 acuoso saturado (0,5 mL) y NH_3 (1 mL de una solución 7 M en MeOH). Después de agitar durante 15 min, la mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (2:2:1 EtOAc:hexanos: NH_3 7 M en MeOH) dio el Ejemplo 12 en forma de un aceite. Rendimiento (0,240 g, 66%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73-6,75 (m, 1H), 4,61 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,31 (br s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,28 (br s, 1H), 2,57-2,65 (m, 2H), 1,38-1,63 (m, 12H), 1,18-1,22 (m, 2H).

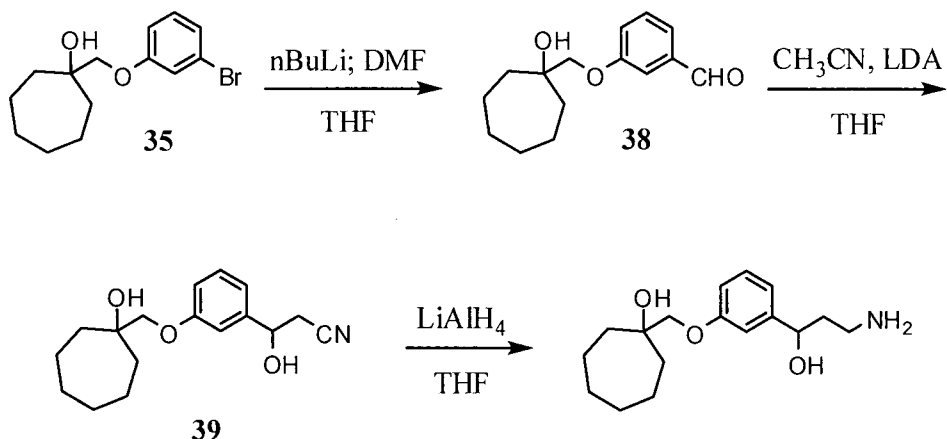
EJEMPLO 13

Preparación de 1-((3-(3-amino-1-hidroxiopropil)fenoxi)metil)cicloheptanol



[00527] El 1-((3-(3-amino-1-hidroxiopropil)fenoxi)metil)cicloheptanol se preparó de acuerdo con el método usado en el Esquema 9:

Esquema 9



[00528] Etapa 1: A una solución de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de alcohol **35** (550 mg, 1,83 mmol) en THF bajo argón se añadió $n\text{-BuLi}$ (1,8 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 4,0 mmol) gota a gota. Después de agitar la mezcla de reacción durante 25 min, se agregó DMF (0,6 ml, 7,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h. Se añadió HCl acuoso 1 M (2 mL) seguido de EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 5, 30, 50% de EtOAc-hexanos) dio aldehído **38** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,160 g, 35%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,20-7,23 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 1,42-1,83 (m, 12H).

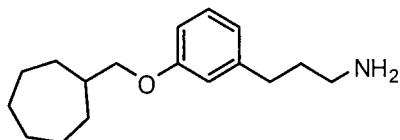
[00529] Etapa 2: A una solución de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de LDA (3,3 mL de una solución 2 M en THF, 6,6 mmol) en THF (10 mL) se añadió acetonitrilo (0,34 mL, 6,6 mmol). Después de agitar durante 30 min a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se agregó una solución de aldehído **38** (0,16 g, 0,65 mmol) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó durante 45 min luego, se neutralizó con una solución de NH_4OAc acuoso. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 10, 30, 50, 75% de EtOAc-hexanos) dio alcohol **39** en forma de un

aceite incoloro. Rendimiento (0,14 g, 75%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89-6,99 (m, 3H), 5,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,32 (br s, 1H), 2,11 (br s, 1H), 1,42-1,85 (m, 12H).

[00530] Etapa 3: El alcohol **39** se redujo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 12 excepto en que la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h. Después de neutralizar la mezcla, se añadieron NH_3 (3 mL de una solución 7 M en MeOH) y EtOAc, y la mezcla se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (2:2:1 EtOAc:hexanos: NH_3 -MeOH 7 M) dio el Ejemplo **13** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,090 g, 64%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24-7,28 (m, 1H), 7,05 (br s, 1H), 6,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,97 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,98-3,20 (m, 2H), 1,42-2,07 (m, 18H).

EJEMPLO 14

Preparación de 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-amina



[00531] La 3-(3-(Cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 10.

[00532] Etapa 1: El cicloheptilmetanol se acopló con 3-bromofenol de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron hexanos. La mezcla se agitó y se sonicó, luego el precipitado se eliminó por filtración y los sólidos se lavaron con hexanos. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio ((3-bromofenoxi)metil)cicloheptano. (Rendimiento 1,0697 g, 56%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,12 (t, $J = 8,4$, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,82 (dq, $J = 8,0$, 1,2, 1H), 3,70 (d, $J = 6,4$, 2H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,42-1,72 (m, 8H), 1,24-1,34 (m, 2H).

[00533] Etapa 2: ((3-Bromofenoxi)metil)cicloheptano se acopló con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 excepto en que la mezcla se calentó durante 23 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (10% de EtOAc-hexanos) dio (*E*)-*N*-(3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Rendimiento (0,7015 g, 52%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,39 (br s, 1H), 6,12-6,19 (m, 1H), 4,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,92-2,10 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,42-1,76 (m, 8H), 1,24-1,36 (m, 2H).

[00534] Etapa 3: La (*E*)-*N*-(3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida se hidrogenó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10. Después de la hidrogenación, los sólidos se eliminaron por filtración a través de sílice gel (enjuague con EtOAc) y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (0 a 50% de EtOAc-hexanos) dio *N*-(3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

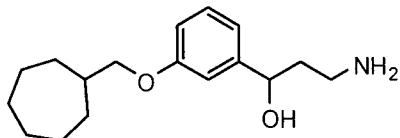
Rendimiento (0,55 g, 78%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 6,19 (br s, 1H), 3,69-3,73 (m, 2H), 3,89 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,82-2,10 (m, 4H), 1,44-1,74 (m, 8H), 1,20-1,34 (m, 3H).

[00535] Etapa 4: La *N*-(3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 excepto en que la mezcla de MeOH:agua era de 4:1. Después de elaborar por extracción, el residuo se disolvió en hexanos, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El Ejemplo 14 se aisló en forma pura sin ulterior manipulación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, J = 7,6

Hz, 1H), 6,70-6,76 (m, 3H), 3,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 1,43-2,02 (m, 15H), 1,23-1,33 (m, 2H).

EJEMPLO 15

Preparación de 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00536] El 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 12.

[00537] Etapa 1: A una solución helada de cicloheptilmetanol (5,244 g, 40,9 mmol), trifenilfosfina (10,73 g, 40,9 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (5,0 g, 40,9 mmol) en THF (50 mL) se añadió azodicarboxilato de dietilo (9,097 g, 44,99 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se suspendió en 20% de éter dietílico-hexanos. Los sólidos se eliminaron por filtración, luego la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (5% de EtOAc-hexanos) dio 3-(cicloheptilmetoxi)benzaldehído en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (3,9 g, 41%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 6,8$, 2,6 Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,22-1,68 (m, 10H).

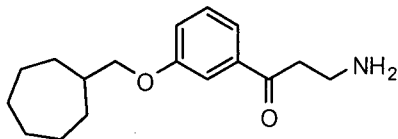
[00538] Etapa 2: A una solución de -78 °C de LDA (10 mL de una solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno, 20,09 mmol) en THF (30 mL) se añadió acetonitrilo (0,97 mL, 18,41 mmol) gota a gota durante durante aproximadamente 2 min. Después de agitar durante 15 min, se agregó una solución de 3-(cicloheptilmetoxi)benzaldehído (3,89 g, 16,74 mmol) en THF (20 mL). La reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 2 h, luego se neutralizó con la adición de NH_4Cl acuoso saturado (30 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión

reducida. La purificación por cromatografía flash (20% de EtOAc-hexanos) dio 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-hidroxiopropanonitrilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (2,102 g, 46%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (ddd, $J = 8,4, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,83 (dt, $J = 6,4, 4,8$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,86 (dd, $J = 16,8, 5,0$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 16,4, 6,6$ Hz, 1H), 1,86-1,92 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,37-1,59 (m, 6H), 1,20-1,30 (m, 2H).*

[00539] Etapa 3: El 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-hidroxiopropanonitrilo se redujo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 4 excepto en que la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con Na_2SO_4 acuoso saturado, se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (10% de NH_3 7 M en MeOH-diclorometano) dio el Ejemplo 15 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1,23 g, 58%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 8,4, 2,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 1,85-1,91 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,37-1,68 (m, 10H), 1,20-1,29 (m, 2H).

EJEMPLO 16

Preparación de 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ona



[00540] La 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ona se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 5.

[00541] Etapa 1: La protección de 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ol se realizó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 5 excepto en que la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, la purificación por cromatografía

flash (30% EtOAc-hexanos) dio 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,552 g, 81%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,71-6,75 (m, 2H), 5,13 (br s, 1H), 4,49 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,94 (m, 2H), 1,86-1,91 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 4H), 1,37-1,59 (m, 6H), 1,35 (s, 9H), 1,20-1,29 (m, 2H).

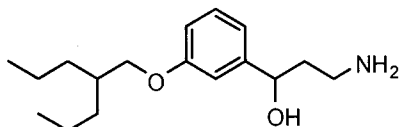
[00542] Etapa 2: A una solución de 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (0,550 g, 1,46 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió Celite (est. 3-4 g) y clorocromato de piridinio (0,377 g, 1,75 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (5% de EtOAc-hexanos) dio 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,50 g, 91%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 4,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,78 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,24 (dt, $J = 6,6, 6,0$ Hz, 2H), 3,10 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,86-1,97 (m, 1H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,16-1,68 (m, 19H).*

[00543] Etapa 3: Se burbujeó gas HCl durante 1-2 min a través de una solución helada de 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo (0,495 g, 1,318 mmol) en EtOAc (aproximadamente 20 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con éter dietílico (aproximadamente 30 mL). El sólido blanco se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y hexanos y se secó al vacío durante 4 h. El Ejemplo 16 se aisló en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,285 g, 69%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (br s, 3H), 7,52 (dt, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 8,4, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 6,4$ Hz,

2H), 3,41 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,10 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,38-1,59 (m, 6H), 1,22-1,31 (m, 2H).*

EJEMPLO 17

Preparación de 3-amino-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol



[00544] El 3-amino-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con los métodos usados en los Ejemplos 4 y 20.

[00545] Etapa 1: El acoplamiento de 3-hidroxibenzaldehído con 4-heptanol se realizó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo 4. La purificación por cromatografía flash (5% de EtOAc-hexanos) dio 3-(2-propilpentiloxi)benzaldehído en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (1,55 g, 54%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,25 (dt, $J = 6,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,27-1,43 (m, 8H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

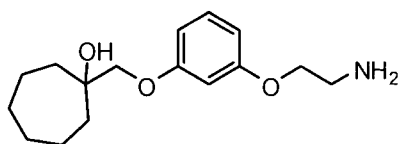
[00546] Etapa 2: La reacción de 3-(2-propilpentiloxi)benzaldehído con acetonitrilo se realizó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo 20. La purificación por cromatografía flash (20% de EtOAc-hexanos) dio 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,05 g, 59%): ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,81 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 2,86 (dd, $J = 16,8, 5,0$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J = 17,2, 6,8$ Hz, 1H), 1,74 (quint., $J = 5,6$ Hz, 1H), 1,26-1,40 (m, 8H), 0,84-0,87 (m, 6H).

[00547] Etapa 3: La reducción de 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)-propanonitrilo y la purificación de producto resultante se realizó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 15. El 3-amino-1-(3-(2-

propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol se aisló en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,515 g, 50%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,20 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,76 (ddd, $J = 10,8, 3,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,37-3,42 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 1H), 1,64 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 1,28-1,45 (m, 8H), 0,87-0,92 (m, 6H).*

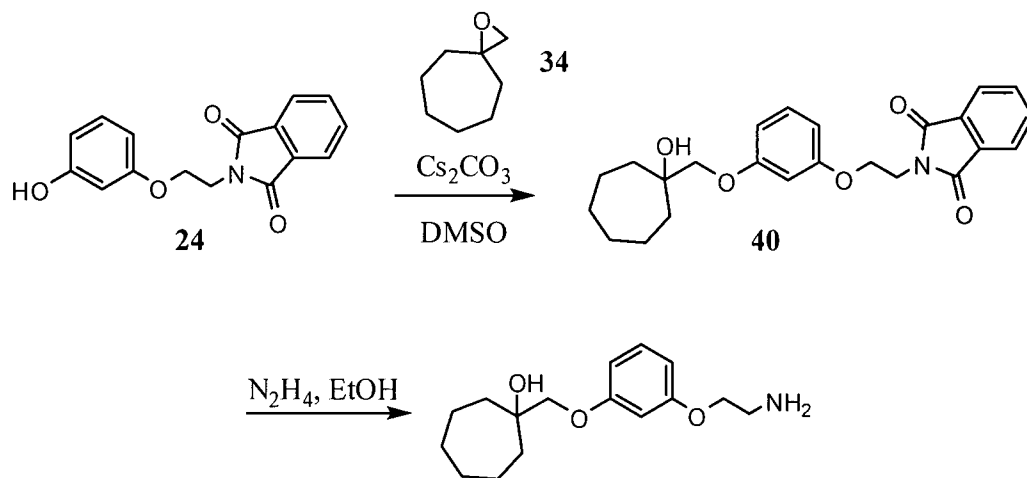
EJEMPLO 18

Preparación de 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)cicloheptanol



[00548] El 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)cicloheptanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 10:

Esquema 10



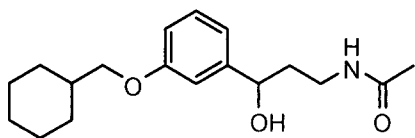
[00549] **Etapas 1:** Una mezcla de epóxido **34** (300 mg, 2,4 mmol), fenol **24** (0,750 g, 2,64 mmol), Cs_2CO_3 (0,860 g, 2,64 mmol) y DMSO (1mL) se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso 1 M (2,6 mL). La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 5, 30, 50% de EtOAc-hexanos) dio el compuesto **40** en forma de un aceite. Rendimiento

(0,130 g, 13%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47-6,50 (m, 3H), 4,22 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 1,25-2,05 (m, 13H).

[00550] Etapa 2: A una mezcla del compuesto **40** (0,110 g, 0,27 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió hidrato de hidrazina (1 ml, 17,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (5:5:1 EtOAc:hexanos: NH_3 7 M en MeOH) dio el Ejemplo **18** en forma de un sólido. Rendimiento (0,040 g, 53%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 3,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,83 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 1,32-1,74 (m, 15H).

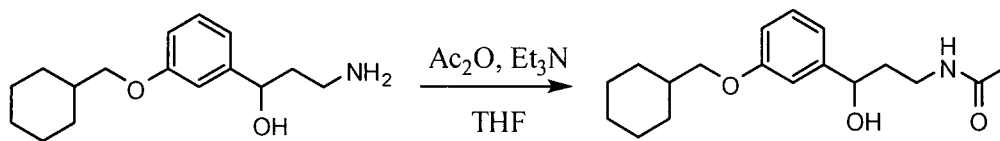
EJEMPLO 19

Preparación de N-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-acetamida



[00551] La N-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)acetamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 11:

Esquema 11

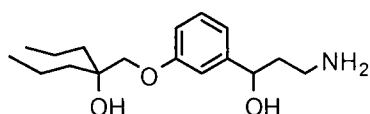


[00552] A una solución de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (0,91 g, 3,5 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (730 μl , 5,3 mmol), y una solución de anhídrido acético (39 mg, 3,8 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante

2 h, luego se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el Ejemplo 19 en forma de un sólido ceroso blanco. Rendimiento (0,100 g, 9%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,6$, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,73 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 6,4$, 4,8 Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,99-3,08 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 5H), 1,61-1,71 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).*

EJEMPLO 20

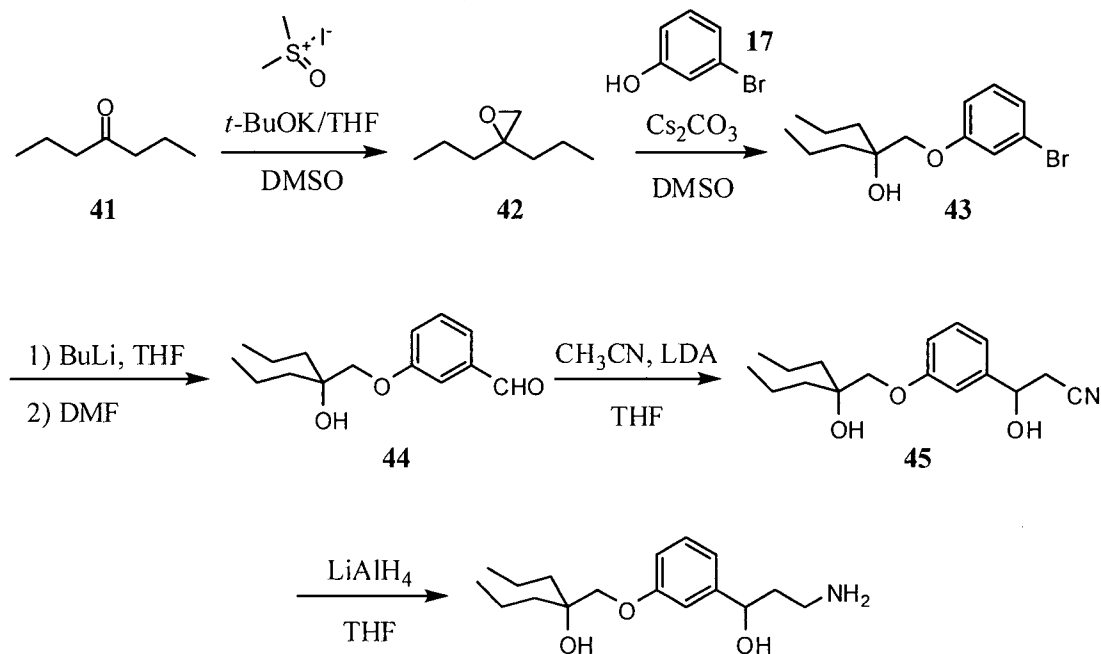
Preparación de 4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol



[00553] El

4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 12:

Esquema 12



[00554] Etapa 1: La heptan-4-ona (**41**) se hizo reaccionar con yoduro de trimetilsulfoxonio de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 11 para dar epóxido **42**. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00555] Etapa 2: El epóxido **42** se hizo reaccionar con 3-bromofenol (**17**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 18. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió en EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 5, 20, 30, 50% de EtOAc-hexanos) dio bromuro **43** en forma de un aceite. Rendimiento (0,670 g, 57%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,44-1,49 (m, 4H), 1,22-1,39 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 9,6$ Hz, 6H).

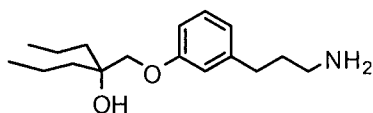
[00556] Etapa 3: El bromuro **43** se carboniló de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 13 excepto en que el tiempo de reacción inicial con *n*-BuLi era de 45 min. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 3, 19, 30, 50% de EtOAc-hexanos) dio aldehído **44** en forma de un aceite. Rendimiento (0,250 g, 45%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 7,74-7,55 (m, 3H), 7,28-7,32 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 1,47-1,50 (m, 4H), 1,30-1,39 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 9,6$ Hz, 6H).

[00557] Etapa 4: El aldehído **44** se hizo reaccionar con acetonitrilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 13. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 7, 30, 50, 75% de EtOAc-hexanos) dio nitrilo **45** en forma de un aceite. Rendimiento (0,105 g, 36%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 6,84 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,87 (q, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 1,46-1,51 (m, 4H), 1,30-1,41 (m, 4H), 0,87 (t, $J = 9,2$ Hz, 6H).

[00558] Etapa 5: El nitrilo **45** se redujo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 12 excepto en que la reacción se agitó durante 1,5 h después de dejar calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de Na_2SO_4 acuoso saturado. Se agregó $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (3 mL de una solución 7 M), la mezcla se secó sobre Na_2SO_4 sólido y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash ($\text{EtOAc}:\text{hexanos}:(\text{NH}_3 \text{ 7 M en MeOH}) \text{ 4:4:1,2}$) dio el Ejemplo **20** en forma de un aceite. Rendimiento (0,080 g, 79%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,74-6,80 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 2,62-2,67 (m, 1H), 1,22-1,67 (m, 12H), 0,87 (t, $J = 9,2$ Hz, 6H).

EJEMPLO 21

Preparación de 4-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol



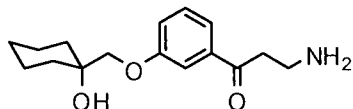
[00559] El 4-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **32** y Esquema 16 y por medio del método usado en el Ejemplo **18**.

[00560] Etapa 1: El acoplamiento de 2,2-dipropiloxirano (0,36 g, 2,8 mmol) con el compuesto **58** (0,5 g, 1,78 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio 2-(3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona que se usó directamente en la posterior reacción sin purificación.

[00561] Etapa 2: La desprotección de 2-(3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio 4-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,28 g, 56% en 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,16 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,74 - 6,79 (m, 3H), 5,47 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,73 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,78 - 1,86 (m, 2H), 1,55 - 1,60 (m, 4H), 1,32 - 1,42 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

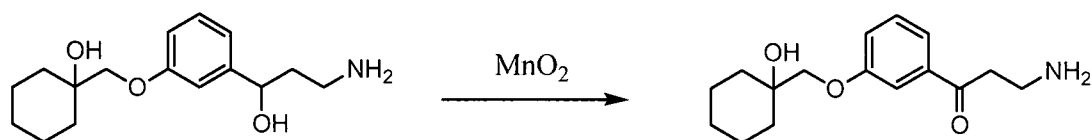
EJEMPLO 22

Preparación de 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ona

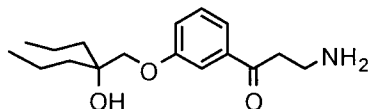


[00562] La 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ona se prepara de acuerdo con el método descrito en el Esquema 13.

Esquema 13

EJEMPLO 23

Preparación de 3-amino-1-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)propan-1-ona



[00563] La 3-amino-1-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)propan-1-ona se preparó según el método descrito en el Ejemplo 5.

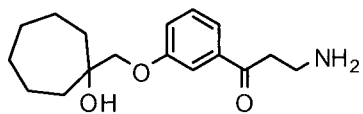
[00564] Etapa 1: La protección de Ejemplo 20 dio 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[00565] Etapa 2: La oxidación de 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,058 g, 86% en 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,42 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,57-2,0 (m, 4H), 1,35-1,41 (m, 13H), 0,84-0,97 (m, 6H).

[00566] Etapa 3: La desprotección de 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo 23 en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,03 g, 65%): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,24-3,45 (m, 4H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,35-1,44 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

EJEMPLO 24

Preparación de 3-amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ona



[00567] 3-amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ona se preparó según el método descrito en el Ejemplo 5.

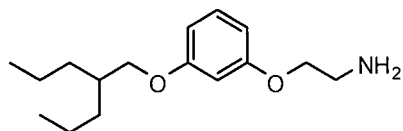
[00568] Etapa 1: La protección de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)cicloheptanol dio 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[00569] Etapa 2: La oxidación de 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio 3-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,095 g, 89% en 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,51-7,57 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,17 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,48-1,86 (m, 12H), 1,41 (s, 9H).

[00570] Etapa 3: La desprotección de 3-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo 24 en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,05 g, 66%): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,55-7,62 (m, 2H), 7,44 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J = 8,0, 2,4, 0,8$ Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,32 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,44-1,88 (m, 12H).

EJEMPLO 25

Preparación de 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)etanamina



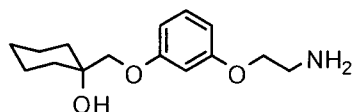
[00571] La 2-(3-(2-Propilpentiloxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos **2 y 18**.

[00572] Etapa 1: El acoplamiento de 2-propilpentilmetansulfonato (0,2 g, 1,1 mmol) con el compuesto **24** (0,28 g, 1,1 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio 2-(2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,21 g, 53%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 - 7,88 (m, 2H), 7,68 - 7,74 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,40 - 6,48 (m, 3H), 4,19 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,10 (dd, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,50 - 1,80 (m, 8H), 0,86 - 0,92 (m, 6H).

[00573] Etapa 2: La desprotección de 2-(2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio el Ejemplo **25** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,11 g, 82%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,42 - 6,48 (m, 3H), 3,85 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,65 - 1,75 (m, 1H), 1,48 (brs, 2H), 1,20 - 1,40 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

EJEMPLO 26

Preparación de 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclohexanol



[00574] 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **18**.

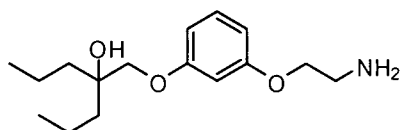
[00575] Etapa 1: El acoplamiento de 1-oxaespиро[2,5]octano (0,34 g, 3 mmol) con fenol **24** (0,28 g, 1 mmol) de acuerdo con el

método usado en el Ejemplo 18 dio 2-(2-(3-((1-hidrox ciclohexil)metoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona que se usó directamente en la posterior reacción sin purificación.

[00576] Etapa 2: La desprotección de 2-(2-(3-((1-hidrox ciclohexil)metoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 18 dio 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclohexanol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,22 g, 83% en 2 etapas): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,48-6,55 (m, 3H), 5,47 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,74 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 1,44-1,76 (m, 10H), 1,24-1,36 (m, 2H).

EJEMPLO 27

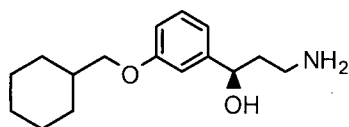
Preparación de 4-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)heptan-4-ol



[00577] 4-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)heptan-4-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 18.

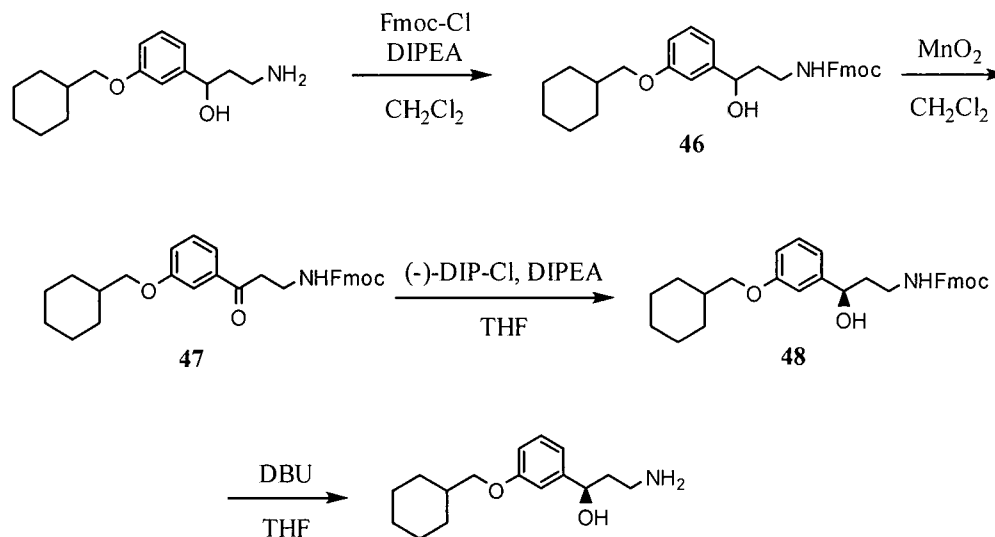
EJEMPLO 28

Preparación de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00578] El (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 14:

Esquema 14



[00579] Etapa 1: A una solución de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (3,76 g, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se añadió diisopropiletilamina (3,0 mL, 17,2 mmol) y una solución de cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (4,09 g, 15,8 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20 a 70% de EtOAc-hexanos) dio alcohol **46** en forma de un aceite. Rendimiento (5,02 g, 72%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,90 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,18–7,36 (m, 4H), 6,75–6,89 (m, 3H), 5,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,53 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,20–4,32 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,06 (q, $J = 9,2$ Hz, 2H), 1,69–1,82 (m, 8H), 0,98–1,30 (m, 6H).

[00580] Etapa 2: A una solución de alcohol **46** en CH_2Cl_2 (50 mL) se añadió MnO_2 (18,2 g, 209 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron MnO_2 (5,02 g, 57,8 mmol) y CH_2Cl_2 (40 mL) adicionales y se continuó agitando durante 64 h. Los sólidos se eliminaron de la mezcla por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio cetona **47** en forma de un aceite. Rendimiento (3,49 g, 70%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz,

2H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,26-31 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,26 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,79 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,60-1,84 (m, 6H), 0,91-1,26 (m, 6H).

[00581] Etapa 3: Preparación de solución de (-)-B-clorodiisopinocamfeilborano ((-)-DIP-Cl): A una solución helada de (-)- α -pineno (7,42 g, 54,56 mmol) en hexanos (5 mL) bajo argón se añadió complejo de cloroborano-sulfuro de metilo (2,55 mL, 24,46 mmol) durante 1,5 min. La mezcla se agitó durante 2,5 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 min. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C durante 2,5 h. La solución resultante era de aproximadamente 1,5 M.

[00582] A una solución de -25 °C de cetona **47** (1,23 g, 2,53 mmol) y diisopropiletilamina (0,110 mL, 0,63 mmol) en THF (10 mL) se añadió una solución de (-)-DIP-Cl (3,0 mL de la solución 1,5 M preparada con anterioridad, 4,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 11 min, luego hasta temperatura ambiente durante 45 min. Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se dividió en EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 70% de EtOAc-hexanos) dio alcohol **48**. Rendimiento (0,896 g, 73%).

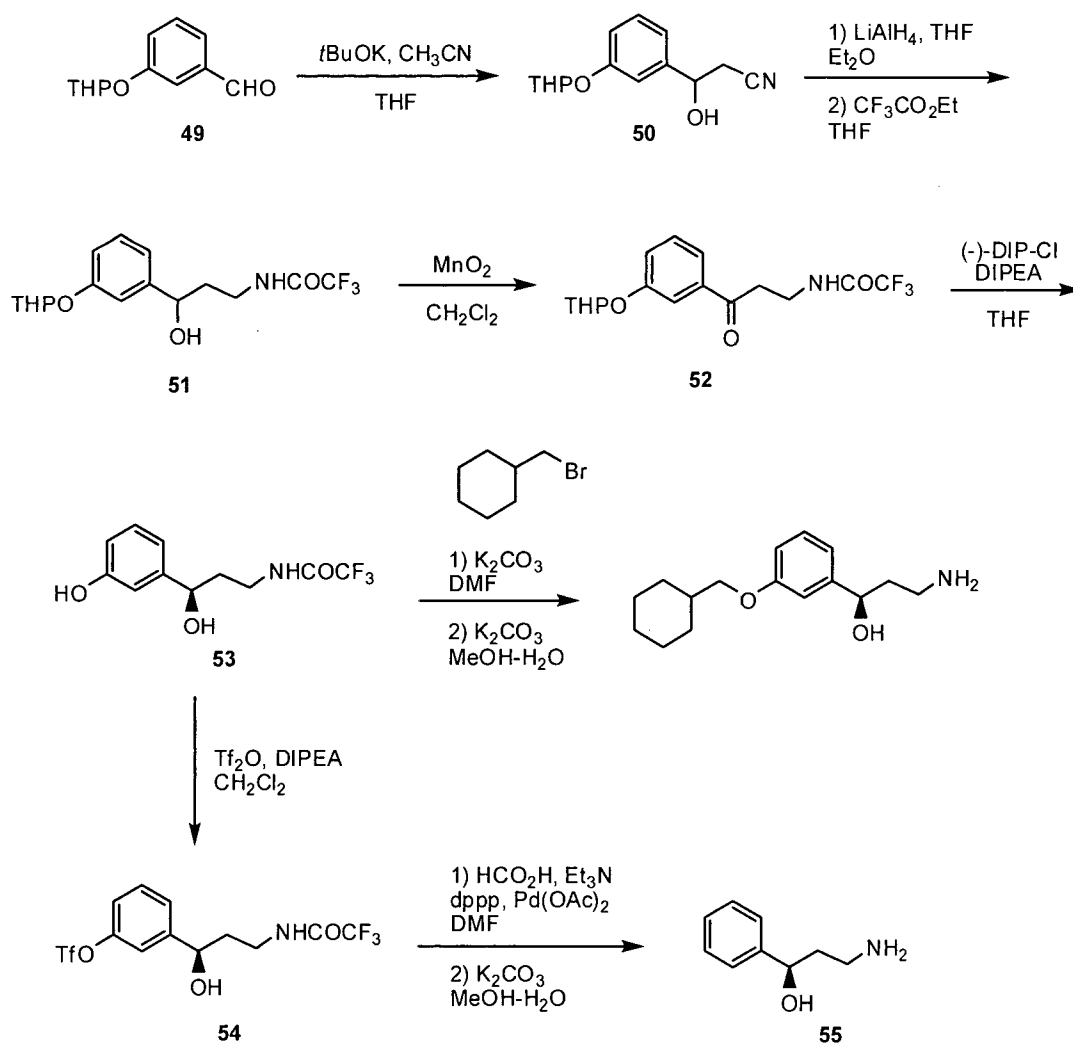
[00583] Etapa 4: A una solución de alcohol **48** (0,896 g, 1,85 mmol) en THF (10 mL) se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,31 mL, 2,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 50:10:40 a 0:20:80 hexanos: NH₃ 7 M en MeOH: EtOAc) dio el Ejemplo 21 en forma de un aceite. Rendimiento (0,280 g, 58%): Los datos de ¹H RMN eran consistentes con los del Ejemplo 4. HPLC quiral 96,9% enantiómero principal (AUC), $t_R = 29,485$ min (enantiómero

secundario: 3,1%, $t_R = 37,007$ min). $[\alpha]_D = +19,66$ (26,7 °C, c = 1,125 g/100 mL en EtOH).

Determinación de la estereoquímica absoluta

[00584] La estereoquímica absoluta del Ejemplo 28 se determinó por medio del método mostrado en el Esquema 15 donde el Ejemplo 28 y el (R)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol se sintetizaron a partir de un intermediario común (fenol **53**). La rotación óptica de (R)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol coincidía con el valor informado en la literatura (Mitchell, D.; Koenig, T. M. *Synthetic Communications*, **1995**, 25(8), 1231-1238.).

Esquema 15



[00585] Etapa 1: A una solución de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ de ter-butóxido de potasio (26 mL de una solución 1,0 M en THF, 26 mmol) en THF (10 mL) se añadió acetonitrilo (1,25 mL, 23,75 mmol) durante 5 min, luego la mezcla se agitó durante 45 min. Una solución de aldehído **49** (4,11 g, 19,93 mmol) en THF (10 mL) se añadió durante 3-5 min. La reacción se agitó a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min, luego se dejó calentar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 25 min. Una solución de NH_4Cl acuoso al 30% (30 mL) se añadió y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con MTBE y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 70% de EtOAc-hexanos) dio nitrilo **50** en forma de un aceite. Rendimiento (2,78 g, 57%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H), 6,99 (t, $J = 6,4\text{ Hz}$, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,4, 2,0\text{ Hz}$, 1H), 5,90 (dd, $J = 4,4, 2,0\text{ Hz}$, 1H), 5,43 (t, $J = 2,8\text{ Hz}$, 1H), 4,82 (q, $J = 5,2\text{ Hz}$, 1H), 3,74 (t, $J = 9,2\text{ Hz}$, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 2,73-2,88 (m, 2H), 1,49-1,88 (m, 6H).

[00586] Etapa 2: A una solución helada de nitrilo **50** (2,78 g, 11,25 mmol) en éter dietílico (50 mL) se añadió una solución de LiAlH_4 (10 mL de una solución 2,0 M en THF, 20 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición lenta de Na_2SO_4 acuoso saturado, luego se añadió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se formó un precipitado blanco (~40 min). La solución se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para dar 3-amino-1-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)propan-1-ol en forma de un aceite. Este material se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación. Rendimiento (2,87 g, cuant.).

[00587] A una solución de 3-amino-1-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)propan-1-ol (2,87 g, ~11,25 mmol) en THF (20 mL) se añadió trifluoroacetato de etilo (2,7 mL, 22,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, luego se concentró a presión reducida. La purificación por

cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio trifluoroacetamida **51** en forma de un aceite. Rendimiento (3,05 g, 78% para dos etapas): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,32 (br s, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 7,6, 3,6$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,29 (dd, $J = 4,4, 2,0$ Hz, 1H), 4,48-4,56 (m, 1H), 3,71-3,77 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,22 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,48-1,87 (m, 8H).

[00588] **Etapla 3:** A una solución de trifluoroacetamida **51** (3,05 g, 8,78 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) se añadió MnO_2 (20,18 g, 232 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar cetona **52** en forma de un aceite. This material se usó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación. Rendimiento (2,4737 g, 82%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 1H), 5,54 (t, $J = 3,64$ Hz, 1H), 3,69-3,74 (m, 1H), 3,28-3,56 (m, 3H), 3,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,50-1,87 (m, 6H).

[00589] **Etapla 4:** A una solución helada de cetona **52** (1,95 g, 5,65 mmol) en THF (12 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,44 mmol) y (-)-DIP-Cl (preparación descrita con anterioridad; 6,0 mL de una solución 1,67 M en hexanos, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se agregó (-)-DIP-Cl adicional (2,0 mL, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, luego se agregó más (-)-DIP-Cl (2,0 mL, 3,3 mmol). Después de agitar durante otra hora, se agregó más (-)-DIP-Cl (1,0 mL, 1,7 mmol) y se continuó agitando durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash dos veces (gradiente de 10 a 100% de EtOAc-hexanos; gradiente 30 a 80% de EtOAc-hexanos) dio fenol **53** en forma de un aceite. Rendimiento (1,23 g, 83%):

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (br s, 1H), 7,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 8,0, 3,6$ Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,92-1,99 (m, 2H).

[00590] Etapa 5: A una solución de fenol **53** (0,2004 g, 0,76 mmol) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (0,1278 g, 0,93 mmol) y (bromometil)ciclohexano (0,1547 g, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 25 min, luego a 60 °C durante 4 h, 20 min. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio (*R*)-*N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite. Rendimiento (0,0683 g, 25%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (br s, 1H), 7,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 3H), 4,80-4,81 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 1,68-2,01 (m, 8H), 1,17-1,34 (m, 3H), 0,99-1,09 (m, 2H).

[00591] Etapa 6: A una solución de (*R*)-*N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida (0,0683 g, 0,19 mmol) en MeOH- H_2O (2:1, 6 mL) se añadió K_2CO_3 (1,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La reacción luego se calentó a 50 °C durante 1 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente 50:10:40 a 0:20:80 de hexanos: NH_3 7 M en MeOH: EtOAc) dio el Ejemplo 28 en forma de un aceite. Rendimiento (0,0353 g, 71%): ^1H RMN eran consistentes con los del Ejemplo 4. $[\alpha]_D = +17,15$ (23,8 °C, $c = 1,765$ g/100 mL en EtOH).

Preparación de (*R*)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol a partir de fenol **53**:

[00592] Etapa 1: A una solución helada de fenol **53** (0,3506 g, 1,33 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,7 mL, 4,0 mmol) y una solución de anhídrido trifluorometansulfónico (0,23 mL, 1,37 mmol) en CH_2Cl_2 (0,75 mL).

La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se dividió en CH₂Cl₂ y agua y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 80% de EtOAc-hexanos) dio triflato **54** en forma de un aceite. Rendimiento (0,4423 g, 84%).

[00593] **Etapla 2:** A una solución de triflato **54** (0,4380 g, 1,1 mmol) en DMF (6 mL) se añadió trietilamina (0,8 mL, 5,7 mmol), luego ácido fórmico (0,17 mL, 4,4 mmol) lentamente y la mezcla se agitó durante 3 min. Se agregaron 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp, 0,0319 g, 0,077 mmol) y acetato de paladio (0,0185 g, 0,082 mmol) y la mezcla se desgasificó tres veces (ciclo de vacío/argón). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, 20 min, luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 70% de EtOAc-hexanos) dio (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-fenilpropil)acetamida en forma de un aceite. Rendimiento (0,2348 g, 86%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

[00594] La (*R*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-hidroxi-3-fenilpropil)acetamida se desprotegió de acuerdo con el método para la síntesis del Ejemplo 28, Esquema 15. La purificación por cromatografía flash (gradiente 50:10:40 a 0:20:80 hexanos: NH₃ 7 M en MeOH: EtOAc) dio (*R*)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol en forma de un aceite. Rendimiento (0,1035, 72%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

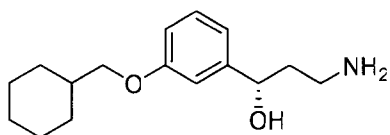
[00595] De modo alternativo, el (*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó por medio del siguiente procedimiento. El complejo de borano-sulfuro de metilo

(2,80 L, 31,3 mol) se cargó en una solución de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxiopropanonitrilo (6,20 kg, 23,9 mol) en THF (17,9 L) manteniendo la temperatura a menos de 67 °C y permitiendo la destilación del sulfuro de metilo/THF. Una vez completa la adición, se continuó con la destilación de sulfuro de metilo/THF hasta recoger ~6 L. EL volumen eliminado se reemplazó cargando 6 L de THF adicional. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (66 - 68 °C) hasta hallar completa la reacción por HPLC (usualmente ~2 h). La mezcla de reacción se enfrió hasta ~15 °C y la reacción se neutralizó con la adición de 8,1 L de ácido clorhídrico 3 N mientras se mantenía la temperatura a menos de 50 °C. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 18 - 24 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 12 con la adición de ~2,1 L de hidróxido de sodio acuoso al 50% en porciones, se diluyó con 9 L de agua, y se extrajo con 25 L de MTBE. La solución orgánica se lavó con 20 L de hidróxido de sodio acuoso 1 N, 20 L de cloruro de sodio acuoso al 5%, y 10 L de cloruro de sodio acuoso al 25%. La solución de MTBE se secó sobre 1 kg de sulfato de sodio anhidro y se filtró para eliminar el agente de secado. Se usaron 6 L adicionales de MTBE para ayudar a la filtración. Se agregó ácido (R)-mandélico (3,60 kg, 23,7 mol) a los filtrados combinados y esta mezcla se calentó hasta ~50 °C. Una vez que se observó una solución homogénea clara, la mezcla se dejó enfriar. Se añadieron cristales de semilla (6,0 g) a 40 °C. La mezcla luego se enfrió hasta 10 °C, el producto se recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 3 L de MTBE. El producto se secó en un horno de vacío a 30 - 35 °C para obtener 3,60 kg (36,4%) de mandelato de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en forma de un sólido cristalino blanco. El mandelato de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (3,60 kg) se disolvió en 25,2 L de agua/2-propanol (9:1) calentando hasta 55 - 60 °C. La solución se enfrió lentamente y se sembró con 5,5 g de cristales de semilla a 50 - 52 °C. Esta mezcla se enfrió hasta 10 °C, el

producto se recogió por filtración, y se lavó con dos porciones de 3,6 L de agua/2-propanol (9:1). El sólido cristalino blanco se secó en un horno de vacío a 30 - 35 °C para dar 3,40 kg (91,6 %) de mandelato de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Una solución de mandelato de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (3,25 kg, 7,82 mol) en 17 L de acetato de isopropilo (iPrOAc) se extrajo dos veces con hidróxido de sodio acuoso 1 N (17 L y 8,5 L) seguido de cloruro de sodio acuoso al 25% (8,5 L) y se secó sobre 300 g de sulfato de sodio anhidro. Esta solución se filtró para eliminar el agente de secado y se pulió por filtración a través de un filtro secundario de 0,45 micrones. Se usó iPrOAc adicional (6,0 L) para ayudar a la filtración. Los filtrados combinados se calentaron hasta 40 °C y se añadió cloruro de hidrógeno en 2-propanol (4,52 M, 2,10 L, 9,49 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 40 y 50 °C. Se agregaron 11 L adicionales de iPrOAc y la mezcla se enfrió hasta 0 - 5 °C. El producto se recogió por filtración, se lavó con dos porciones de 1,7 L de iPrOAc, y se secó en un horno de vacío (35 - 45 °C) para obtener 2,10 kg (89,4%) clorhidrato de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol.

EJEMPLO 29

Preparación de (S)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol



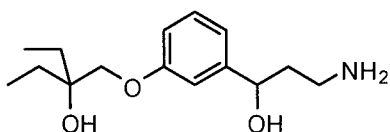
[00596] (S)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 28.

[00597] Etapa 1: La cetona **47** se redujo con (+)-B-clorodiisopinocanfeilborano tal como se describió para el Ejemplo 28 para dar 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo. Rendimiento (1,33 g, 98%).

[00598] Etapa 2: El grupo protector de Fmoc se eliminó del 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 28 para dar el Ejemplo 29 en forma de un aceite. Rendimiento (0,397 g, 55%). Los datos de ^1H RMN eran consistentes con los del Ejemplo 4. HPLC quiral 96,6% enantiómero principal (AUC), $t_R = 36,289$ min (enantiómero secundario: 3,4%, $t_R = 29,036$ min). $[\alpha]_D = -21,05$ (26,4 °C, $c = 1,18$ g/100 mL en EtOH).

EJEMPLO 30

Preparación de 3-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol



[00599] El 3-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 13.

[00600] Etapa 1: 2,2-Dietiloxirano (6,5 g de 60% crudo, 40 mmol), 3-bromofenol (5,7 g, 33 mmol), y carbonato de cesio (12,0 g, 37 mmol) se combinaron en DMSO anhidro (20 mL) en un tubo a presión sellado y la reacción se agitó y se calentó a 120 °C durante 2 d. El producto crudo se extrajo del agua con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío reducido. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 - 20% de EtOAc/hexanos) dio 3-((3-bromofenoxi)metil)pentan-3-ol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (7,1 g, 79%): RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,41 - 1,55 (m, 4H), 0,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

[00601] Etapa 2: 3-((3-Bromofenoxi)metil)pentan-3-ol se carboniló de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 13. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 10, 30, 50, 65% de EtOAc-hexanos) dio 3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)benzaldehído en forma de un aceite. Rendimiento

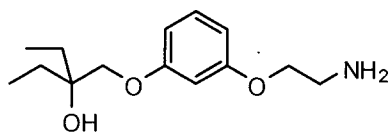
(0,19 g, 23%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,63-1,69 (m, 4H), 0,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

[00602] Etapa 3: 3-(2-Etil-2-hidroxibutoxi)benzaldehído se hizo reaccionar con acetonitrilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 13. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 30, 40, 50, 75% EtOAc-hexanos) dio 3-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite. Rendimiento (0,17 g, 79%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,96-6,98 (m, 2H), 6,88-6,91 (m, 1H), 5,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,62-1,68 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

[00603] Etapa 4: 3-(3-(2-Etil-2-hidroxibutoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo se redujo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 13. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de Na_2SO_4 acuoso saturado. Se agregó $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (4 mL de una solución 7 M), la mezcla se secó sobre Na_2SO_4 sólido, y se concentró a presión reducida dio el Ejemplo 30 en forma de un aceite. Rendimiento (0,034 g, 22%): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,22 (t, $J = 10,04$ Hz, 1H), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,81 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,54-3,57 (m, 2H), 1,56-1,70 (m, 6H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 31

Preparación de 3-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)pentan-3-ol



[00604] El 3-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)pentan-3-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 18.

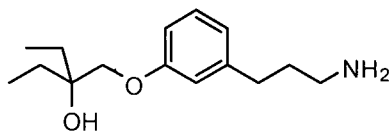
[00605] Etapa 1: El acoplamiento de 2,2-dietiloxirano (0,34 g, 3 mmol) con el compuesto 24 (0,28 g, 1 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 18 dio 2-(2-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona que se usó directamente en la posterior reacción sin purificación. Rendimiento (0,16 g, 42%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 - 7,57

(m, 3H), 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,49 - 6,58 (m, 3H), 4,16 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,86 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 1,60 - 1,66 (m, 4H), 0,89 - 0,93 (m, 6H).

[00606] Etapa 2: La desprotección de 2-(2-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 18 dio el Ejemplo 31 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,08 g, 86%): ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,51 - 6,53 (m, 3H), 3,98 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,60 - 1,66 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H),

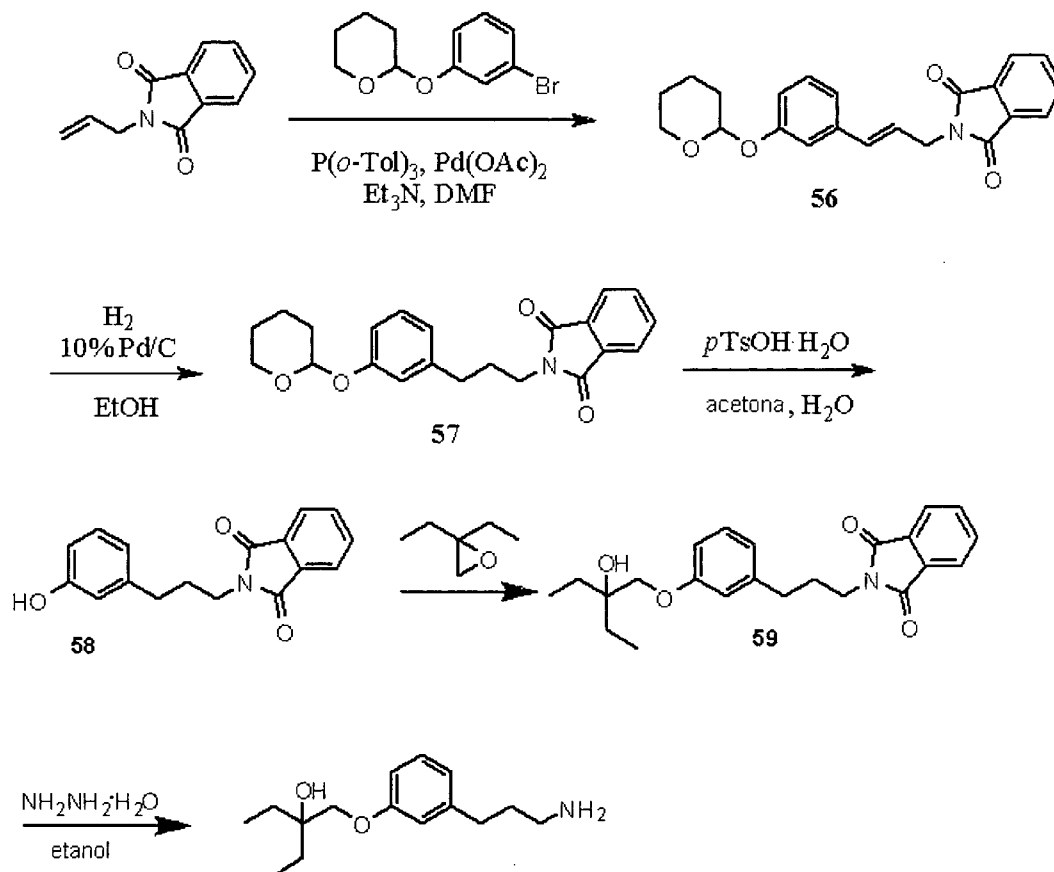
EJEMPLO 32

Preparación de 3-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol



[00607] El 3-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 16..

Esquema 16



[00608] **Etapa 1:** Una solución de 2-(3-bromofenoxi)tetrahidro-2H-pirano (5,70 g, 22,2 mmol), 2-alilisoindolin-1,3-diona (4,15 g, 22,2 mmol), y tri-(o-tolil)fosfina (0,1723 g, 0,57 mmol) en DMF anhidra (50 mL) se desgasificó por burbujeo con argón, luego se colocó al vacío/bajo purga de argón tres veces. Se agregó trietilamina (7 mL) y la mezcla se purgó dos veces. Se agregó $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,1447 g, 0,65 mmol) y la mezcla se purgó tres veces. Después de calentar a 90 °C durante 5 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida, luego se trituró con EtOAc. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio alilamina **56** en forma de un sólido gris. Rendimiento (5,59 g, 69%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (t,

$J = 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,24 (dt, $J = 15,8, 6,5$ Hz, 1H), 5,40 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 6,5, 1,2$ Hz, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 1,94-2,12 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 4H).

[00609] Etapa 2: Una suspensión de alilamina **56** (5,59 g, 15,4 mmol) en EtOH (40 mL) y THF (20 mL) se purgó con vacío/argón tres veces, luego se añadió Pd/C al 10% (0,29 g). La mezcla se colocó al vacío, luego bajo hidrógeno (balón) durante 4,5 h. El balón de hidrógeno se eliminó y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se colocó al vacío, luego se ventiló en la atmósfera. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de papel de filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar ftalimida **57** en forma de un aceite. Este producto se usó sin purificación. Rendimiento (5,52 g, 98%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,15 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,88 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 5,39 (t, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,87-3,93 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 4H).

[00610] Etapa 3: A una solución de ftalimida **57** (5,52 g, 15,1 mmol) en acetona-agua (4:1, 50 mL) se añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (0,34 g, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después de eliminar las sustancias volátiles a presión reducida, la suspensión acuosa se diluyó con agua adicional. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua y hexanos. El fenol **58** se secó al vacío durante la noche y se aisló en forma de un sólido blanco. Rendimiento (3,98 g, 93%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,68 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,60-6,62 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,74 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H).

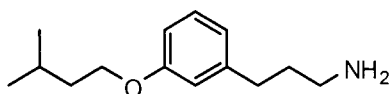
[00611] Etapa 4: La reacción de 2-(3-(3-hidroxifenil)propil)isoindolin-1,3-diona con 2,2-dietiloxirano

de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 18 dio 2-(3-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75-7,88 (m, 4H), 7,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 4H), 0,91 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

[00612] Etapa 5: La desprotección de 2-(3-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona usando hidrato de hidrazina según el método descrito en el Ejemplo 18 dio el Ejemplo 32. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,69-6,73 (m, 3H), 4,28 (brs, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,99 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 2,47-2,55 (m, 4H), 1,45-1,51 (m, 4H), 0,80 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

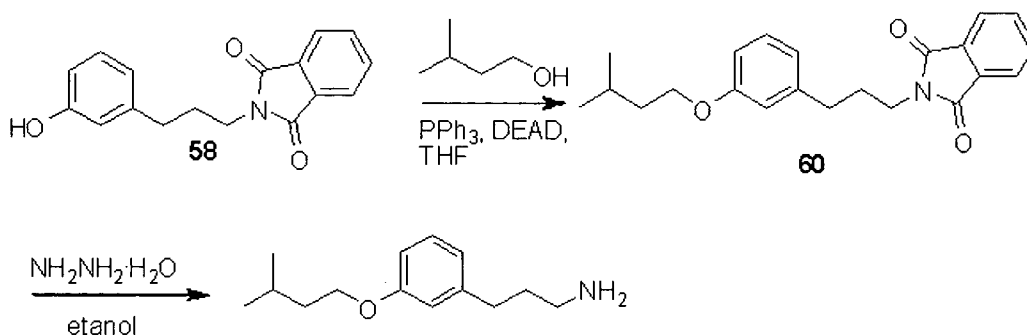
EJEMPLO 33

Preparación de 3-(3-(isopentiloxi)fenil)propan-1-amina



[00613] La 3-(3-(isopentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 17

Esquema 17



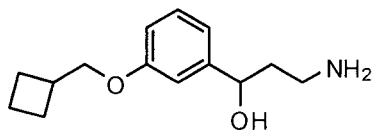
[00614] Etapa 1: A una mezcla de fenol 58 (1 g, 3,6 mmol), alcohol iso-amílico (0,3 mL, 3,7 mmol) y trifenilfosfina (1,02 g, 3,8 mmol) en THF (5 mL) se añadió DEAD (0,75 mL, 4,2 mmol) como una solución en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% de EtOAc-hexanos) dio éter 60 en forma de un aceite

amarillo. Rendimiento (0,418 g, 33%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,79-7,87 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 2H), 6,65-6,69 (m, 1H), 3,95 (t, $J = 6,8$, 2H), 3,75 (t, $J = 7,0$, 2H), 2,65 (t, $J = 7,8$, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 6H).

[00615] Etapa 2: A una solución de ftalimida **60** (0,410 g, 1,2 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,2 mL) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (0 a 10% de NH_3 7 M/metanol - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **33** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,260 g, 98%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,15-7,21 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 3H), 3,95 (t, $J = 6,6$, 2H), 2,51-2,59 (m, 4H), 1,75-1,83 (m, 3H), 1,59-1,66 (m, 5H), 0,92-0,98 (m, 6H), ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,9, 143,6, 129,2, 120,4, 114,5, 111,5, 65,6, 40,6, 37,5, 33,8, 32,5, 31,5, 24,6, 22,5. MS: 222 $[\text{M}+1]^+$.

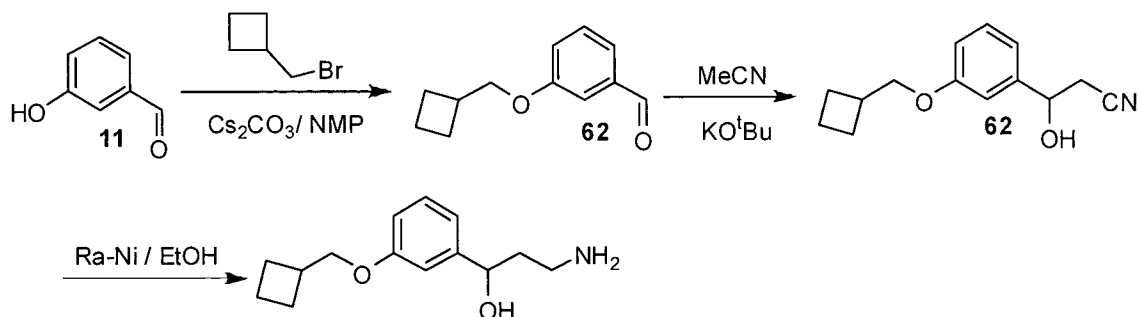
EJEMPLO 34

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00616] El 3-amino-1-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 18.

Esquema 18



[00617] Etapa 1: Una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (1,5 g, 12,2 mmol), bromuro de ciclobutilmetilo (2,19 g, 14,7 mmol) y carbonato de cesio (5,98 g, 18,4 mmol) en NMP (15 mL) se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua helada. Esta mezcla se extrajo EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% de EtOAc-hexanos) dio éter **61** en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,7 g, 49%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,97 (s, 1H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 2,0, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,8, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,83-2,02 (m, 5H).

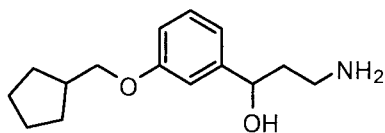
[00618] Etapa 2: A una suspensión agitada de *t*-BuOK (1,308 g, 10 mmol) en THF (10 mL), se enfrió hasta -50 °C, se añadió acetonitrilo (0,51 mL, 9,8 mmol), gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 30 min tras lo cual se añadió una solución de **61** (1,7 g, mmol) en THF (10 mL) lentamente, durante un período de 10 min. Luego se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante otras 3 h durante lo cual la reacción se halló completa. La reacción se neutralizó por adición lenta de agua helada y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en columna (gradiente de 0 a 20% de EtOAc-hexanos) dio nitrilo **62**.

Rendimiento (1,07 g, 52%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,27-7,32 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,86-6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,94 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 2,70-2,82 (m, 3H), 2,30-2,33 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 4H).

[00619] Etapa 3: A una solución de nitrilo **61** (1,07 g, 4,6 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió NH_4OH conc. (1 mL) seguido de la adición de níquel Raney recién lavado (100 mg). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 4 h bajo un balón de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. EL filtrado combinado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH- NH_3)-DCM) dio el Ejemplo **34** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,4 g, 38%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,75 (dd, $J = 5,6, 4,0$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,58-2,65 (m, 3H), 2,03-2,10 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 4H), 1,58-1,65 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,6, 148,3, 128,9, 117,8, 112,4, 111,7, 71,3, 71,2, 42,2, 34,0, 24,4, 18,1. MS: 236 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 35

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00620] 3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **71**.

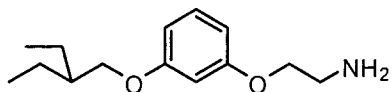
[00621] Etapa 1: El acoplamiento de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (8,46 g, 69,3 mmol) con ciclopentanmetanol (5,0 g, 69,3 mmol) dio 3-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,87 g, 7%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,37 (dddd, $J = 8$ Hz, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,54 - 1,70 (m, 4H), 1,30 - 1,42 (m, 2H).

[00622] Etapa 2: La condensación de aldol con acetonitrilo y 3-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído dio 3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-3-hidroxiopropanonitrilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,4 g, 38%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22-7,28 (m, 1H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 4,95 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,83 (brs, 1H), 2,71 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,33 (dddd, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,76 - 1,88 (m, 2H), 1,50 - 1,68 (m, 4H), 1,28 - 1,40 (m, 2H).

[00623] Etapa 3: La reducción de 3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-3-hidroxiopropanonitrilo dio el Ejemplo **35** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,086 g, 21%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 - 6,97 (m, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,74 - 6,89 (m, 1H), 4,90 (dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 1H), 3,02 (br s, 3H), 2,87 - 2,96 (m, 1H), 2,28 - 2,40 (m, 1H), 1,68 - 1,88 (m, 4H), 1,51 - 1,68 (m, 4H), 1,29 - 1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 36

Preparación de 2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)etanamina



[00624] 2-(3-(2-Etilbutoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método descrito.

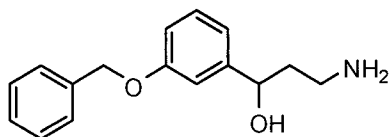
[00625] Etapa 1: El acoplamiento de 2-etilbutil 4-metilbencenosulfonate (0,5 g, 1,95 mmol) con el compuesto **24** (0,5 g, 1 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio 2-(2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,2 g, 31%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,08-4,12 (m, 2H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H).

[00626] Etapa 2: La desprotección de 2-(2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio el Ejemplo **36** en forma de un

aceite incoloro. Rendimiento (0,2 g, 31%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,20-6,48 (m, 3H), 3,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,80 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,46-1,61 (m, 3H), 1,32-1,46 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

EJEMPLO 37

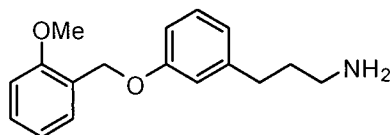
Preparación de 3-amino-1-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-ol



[00627] 3-amino-1-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-ol se prepara según el método descrito en el Ejemplo 34.

EJEMPLO 38

Preparación de 3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propan-1-amina



[00628] 3-(3-(2-Metoxibenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 33.

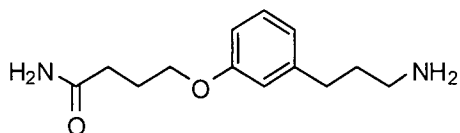
[00629] **Etapa 1:** El acoplamiento de Mitsunobu de alcohol 2-metoxibencílico con fenol **58** dio 2-(3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,26 g, 61%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 - 7,84 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,43 - 7,47 (m, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,94 - 6,99 (m, 1H), 6,88 - 6,91 (m, 1H), 6,82 - 6,85 (m, 1H), 6,74 - 6,80 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H).

[00630] **Etapa 2:** La desprotección de hidrazina de 2-(3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 38 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,137 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,34 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,14 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,78 - 6,82 (m, 1H), 6,72 - 6,78 (m, 2H), 4,99 (s, 2H),

3,78 (s, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 4H), 1,58 (dddd, $J = 7,2$, 2H), 1,33 (brs, 2H).

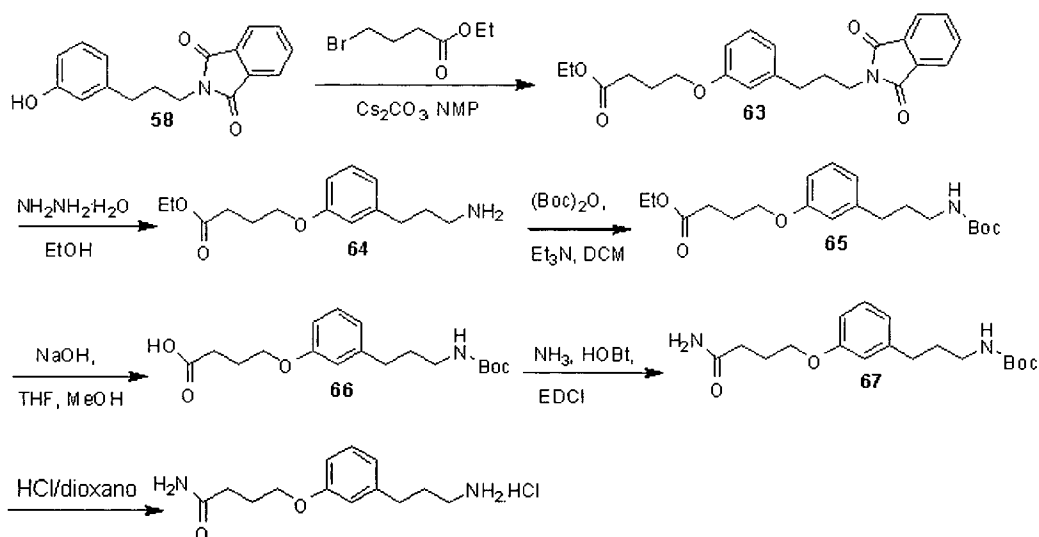
EJEMPLO 39

Preparación de 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butanamida



[00631] 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butanamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 19

Esquema 19



[00632] Etapa 1: Una mezcla de 2-[3-(3-hidroxifenil)propil]isoindol-1,3-diona (**58**) (5 g, 17,5 mmol), butirato de 4-bromoetilo (3,0 mL, 21 mmol) y carbonato de cesio (6,2 g, 35 mmol) en NMP (10 mL) se calentó hasta 70 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua helada. Esto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% de EtOAc-hexanos) dio éter **63** en forma de un aceite claro. Rendimiento (5,6 g, 81%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81-7,83 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,97 (t, $J = 6,0$

Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,00-2,12 (m, 4H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00633] Etapa 2: A una solución de ftalimida **63** (5,6 g, 14 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (1 mL) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se suspendió en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (0 a 10% de NH_3 7 M/metanol - CH_2Cl_2) dio amina **64** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (3,07 g, crudo): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,62 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00634] Etapa 3: A una solución de amina **64** (3,0 g, 11,3 mmol) en DCM (100 mL) se añadió trietilamina (5 mL, 40 mmol). A esto se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,8 mL, 15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 20% de EtOAc-hexanos) dio amina protegida con Boc **65** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (3,412 g, 83%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,13-3,16 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00635] Etapa 4: Al éster **65** (3,4 g, 12,8 mmol) en THF (80 mL) y MeOH (20 mL) se añadió NaOH 1 N (2,5 mL, 25,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de

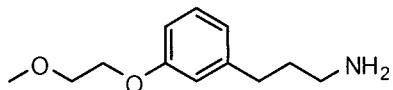
evaporar el solvente, la mezcla se neutralizó cuidadosamente hasta pH 6 con la adición de HCl diluido frío. Después de extraer con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El ácido crudo **66** se utilizó directamente para posterior transformación. Rendimiento (3,1 g, crudo): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 4,04 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,13-3,15 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00636] Etapa 9: Una mezcla de ácido **66** (1,0 g, 2,96 mmol), HOBt (0,725 g, 3,3 mmol) y EDCI (0,915 g, 6 mmol) en DCM (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A ello se añadió amoníaco en metanol (5 mL, 2M) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante otras 3 h, durante lo cual la reacción se halló completa. La mezcla se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 2% de DCM-metanol) dio amida **67** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,66 g, 66%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,88-2,93 (m, 2H), 2,49-2,51 (m, 2H), 2,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[00637] Etapa 10: A una solución del compuesto **67** (0,66 g, 2,0 mmol) en THF (10 mL) se añadió HCl en dioxano (5 mL, 4 M) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido obtenido se trituroó con éter dietílico y se secó para dar el Ejemplo **39** clorhidrato en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0,360 g, 66%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 3H), 3,91 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO- *d*₆) δ 174,2, 159,1, 142,9, 129,8, 120,9, 115,0, 112,4, 67,2, 38,7, 32,3, 31,8, 29,0, 25,2. MS: 237 [M+1]⁺.

EJEMPLO 40

Preparación de 3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)propan-1-amina



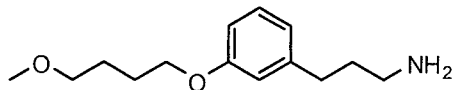
[00638] 3-(3-(2-Metoxietoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 33.

[00639] Etapa 1: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con 2-metoxietanol dio 2-(3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,225 g, 19%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,76-6,80 (m, 2H), 6,67-6,72 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 2H), 3,70-3,76 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 2,55 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,98-2,05 (m, 2H).

[00640] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 77 en forma de un semisólido blanquecino. Rendimiento (0,24 g, 94%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 4,04-4,07 (m, 2H), 3,64 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,48-2,60 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,9, 144,3, 129,7, 121,1, 114,9, 111,9, 70,9, 67,1, 58,6, 41,4, 35,1, 33,0. MS: 210 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 41

Preparación de 3-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propan-1-amina



[00641] 3-(3-(4-Metoxibutoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 33.

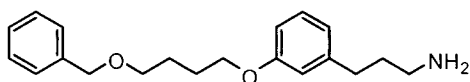
[00642] Etapa 1: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con 4-metoxibutanol dio 2-(3-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,840 g, 66%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,85 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,65 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H), 3,95 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,44 (t, $J = 6,4$ Hz,

2H), 3,35 (s, 3H), 2,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,70-1,86 (m, 4H).

[00643] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 41 en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,36 g, 59%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 3H), 3,94 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,48-2,58 (m, 4H), 1,63-1,76 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,6, 143,9, 129,1, 120,4, 114,4, 111,5, 71,5, 66,9, 57,8, 41,2, 35,1, 32,6, 25,7, 25,6: MS: 238 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 42

Preparación de 3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propan-1-amina



[00644] 3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 33.

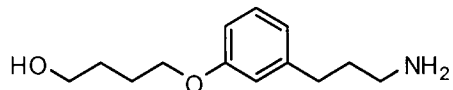
[00645] Etapa 1: La reacción de Mitsunobu de fenol 58 con 4-benciloxibutanol dio 2-(3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,830 g, 54%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,85 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 2H).

[00646] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 42 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,34 g, 50%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24-7,37 (m, 5H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,68-6,75 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,51-2,56 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,6, 143,9, 138,7, 129,1,

128,2, 127,4, 127,3, 120,4, 114,4, 111,5, 71,8, 69,3, 66,9, 41,1, 325,0, 32,6, 25,8, 25,7. MS: 314 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 43

Preparación de 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butan-1-ol

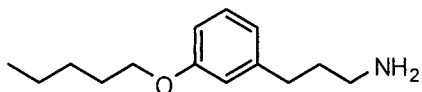


[00647] El 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito más abajo.

[00648] La desbencilación del Ejemplo 42 usando Pd/C al 10% en EtOH dio el Ejemplo 43 en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (0,120 g, 51%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 3,93 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,50-2,58 (m, 4H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,7, 143,9, 129,2, 120,4, 114,5, 111,5, 67,1, 60,4, 41,2, 35,0, 32,6, 29,0, 25,5. MS: 224 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 44

Preparación de 3-(3-(pentiloxi)fenil)propan-1-amina



[00649] La 3-(3-(pentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 59.

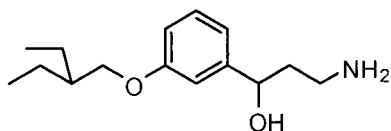
[00650] Etapa 1: La reacción de alquilación de fenol 58 con bromuro de pentilo dio 2-(3-(3-(pentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,549 g, 46%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (dd, $J = 7,8$, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,01-2,07 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,34-1,48 (m, 4H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00651] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(pentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 44 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,220 g, 59%): ^1H

RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71-6,74 (m, 2H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,74-1,81 (m, 4H), 1,34-1,47 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,1, 144,3, 129,6, 120,9, 114,9, 111,9, 67,6, 41,6, 35,4, 33,1, 28,9, 28,2, 22,4, 14,4. MS: 222 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 45

Preparación de 3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-1-ol



[00652] El 3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 4.

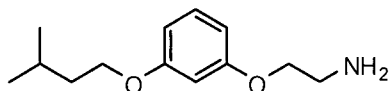
[00653] **Etapla 1:** El acoplamiento de 2-etilbutan-1-ol con 3-hidroxibenzaldehído de ciclohexilmetanol dio 3-(2-etilbutoxi)benzaldehído. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 4H), 0,93 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

[00654] **Etapla 2:** La reacción de 3-(2-etilbutoxi)benzaldehído con acetonitrilo en presencia de LDA dio 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 1H), 5,89 (brs, 1H), 4,83 (brs, 1H), 3,82 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,73-2,90 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,31-1,44 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

[00655] **Etapla 3:** La reducción de 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo usando hidruro de litio y aluminio dio el Ejemplo 45 en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,43-1,52 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

EJEMPLO 46

Preparación de 2-(3-(isopentiloxi)fenoxi)etanamina



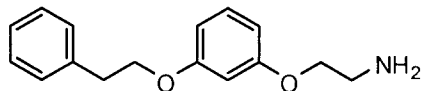
[00656] La 2-(3-(isopentiloxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 7.

[00657] **Etapla 1:** La reacción de fenol **24** (1 g, 3,6 mmol) con alcohol isoamílico de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 7 excepto en que la reacción se dejó proceder durante 24 h dio éter 2-(2-(3-(isopentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,50 g, 40%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83 - 7,89 (m, 2H), 7,70 - 7,74 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,42-6,49 (m, 3H), 4,20 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,12 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,77 - 1,85 (m, 1H), 1,64 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,91 - 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

[00658] **Etapla 2:** La desprotección de 2-(2-(3-(isopentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 7 excepto en que la reacción se corrió a 75 °C durante 6 h dio el Ejemplo **46** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,150 g, 47%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 3,95 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,87 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,84 (bs, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,56-1,61 (q, $J = 6,8$ Hz, 2H), 0,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 160,4, 160,3, 130,3, 107,1, 107,0, 101,5, 70,6, 66,2, 41,4, 37,9, 25,0, 22,9. MS: 224 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 47

Preparación de 2-(3-fenetoxifenoxi)etanamina



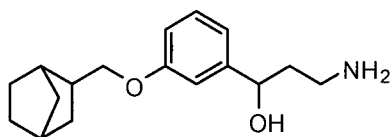
[00659] La 2-(3-fenetoxifenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **46**.

[00660] **Etapla 1:** La reacción de Mitsunobu de fenol **24** con alcohol fenetílico dio 2-(2-(3-fenetoxifenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,50 g, 36%). El producto crudo se utilizó directamente para la siguiente etapa.

[00661] **Etapla 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-fenetoxifenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **47** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,17 g, 51%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28-7,32 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 4,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,8 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,0 (bs, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) 159,9, 159,6, 138,4, 129,9, 128,9, 128,3, 126,2, 106,8, 106,7, 101,2, 69,9, 68,1, 40,8, 34,9. MS: 258 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 48

Preparación de 3-amino-1-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00662] 3-amino-1-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo **4**.

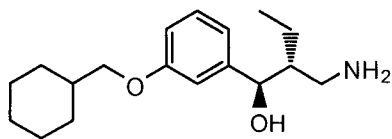
[00663] **Etapla 1.** La condensación de biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetanol con 3-hidroxibenzaldehído (**11**) en condiciones de Mitsunobu se realizó de acuerdo con el método dado en el Ejemplo **2**. El producto se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc/hexano) para dar 3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)benzaldehído en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,88 g, 32%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,88-3,93 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,67-1,90 (m, 1H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H), 1,05-1,21 (m, 2H), 0,75 (ddd, J = 2,3, 5,1, 12,1 Hz, 1H).

[00664] Etapa 2. La adición de acetonitrilo a 3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 4 dio 3-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1,09 g, cuant.). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,19-7,24 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 2H), 6,77-6,83 (m, 1H), 5,88 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 7,0, 9,8$ Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,74-2,89 (m, 2H), 2,15-2,28 (m, 3H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,24-1,38 (m, 3H), 0,70-0,75 (m, 1H).

[00665] Etapa 3. A una solución de 3-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo (1,09 g, 4,02 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añadió borano-disulfuro de metilo (0,5 mL, 5,27 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora, luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. Se agregó NaHCO_3 acuoso saturado (20 mL) seguido de MTBE y la mezcla se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (5% de NH_3 7 M/MeOH en CH_2Cl_2) para dar el Ejemplo 53 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,446 g, 43%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,70-6,76 (m, 1H), 4,59 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,86-3,93 (m 0,75H), 3,76-3,83 (m, 0,75H), 3,58-3,69 (m, 0,5H), 2,53-2,66 (m, 2H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,53-1,88 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 2H), 1,00-1,40 (m, 8H), 0,72 (m, 1H).

EJEMPLO 49

Preparación de (1R,2R)-2-(aminometil)-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-ol



[00666] El (1*R*,2*R*)-2-(aminometil)-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 72.

[00667] Etapa 1: La condensación de (*R*)-4-bencil-3-butiloxazolidin-2-ona con aldehído 13 según el método descrito en el Ejemplo 45 dio (*R*)-4-bencil-3-((*S*)-2-((*R*)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)(trimetilsililoxi)metil)butanoil)oxazolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1,69 g, cuant.). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,22-7,34 (m, 6H), 6,90-6,943 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 1H), 4,85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,73 (tt, *J* = 2,9 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,21 (dt, *J* = 4,1 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 2,7 Hz, 8,8 Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 2H), 3,08 (dd, *J* = 2,9 Hz, 13,3 Hz, 1H), 2,84 (dd, *J* = 8,2 Hz, 13,5 Hz, 1H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,29-1,38 (m, 1H), 1,07-1,25 (m, 4H), 0,96-1,06 (m, 2H), 0,65 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), -0,12 (s, 9H).

[00668] Etapa 2: Clivaje de oxazolidinona de (*R*)-4-bencil-3-((*S*)-2-((*R*)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)(trimetilsililoxi)metil)butanoil)oxazolidin-2-ona según el método descrito en el Ejemplo 45 dio (*R*)-2-((*R*)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)(trimetilsililoxi)metil)butan-1-ol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,273 g, 21%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 4,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 6H), 1,48 (m, 1H), 0,99-1,26 (m, 7H), 0,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), -0,06 (s, 9H).

[00669] Etapa 3: La reacción de Mitsunobu según el método descrito en el Ejemplo 45 dio 2-((*R*)-2-((*R*)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)(trimetilsililoxi)metil)butil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,289 g, 80 %), ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (m, 4H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,56-6,60 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,57 (dd, *J* = 13,7 Hz, 6,5 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 13,9 Hz, 8,0 Hz, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,57-1,80

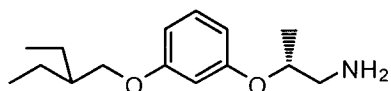
(m, 6H), 0,96-1,30 (m, 7H), 0,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), -0,03 (s, 9H).

[00670] Etapa 4: La desprotección de TMS de éter según el método descrito en el Ejemplo 45 dio 2-((R)-2-((R)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)(hidroxi)metil)butil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. El producto no se aisló y se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación.

[00671] Etapa 5: El clivaje de ftalimida de la imida se realizó según el método descrito en el Ejemplo 45 para dar el Ejemplo 49 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,112 g, 66 % para dos etapas). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78-6,82 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,70 (dd, $J = 4,3$ Hz, 12,5 Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 5,9$ Hz, 12,5 Hz, 1H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,08-1,27 (m, 5H), 0,96-1,06 (m, 2H), 0,77 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 159,3, 147,9, 129,4, 119,4, 113,3, 113,1, 76,4, 73,2, 48,5, 42,2, 37,9, 30,0, 26,7, 26,0, 21,7, 12,2; ESI MS m/z 292,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$; HPLC quirál: 6,98 min, 99,1% ee; RP-HPLC: 97,3 %, $t_R = 5,06$ min; HPLC quirál 99,6 % (AUC), $t_R = 7,0$ min. (método 1)

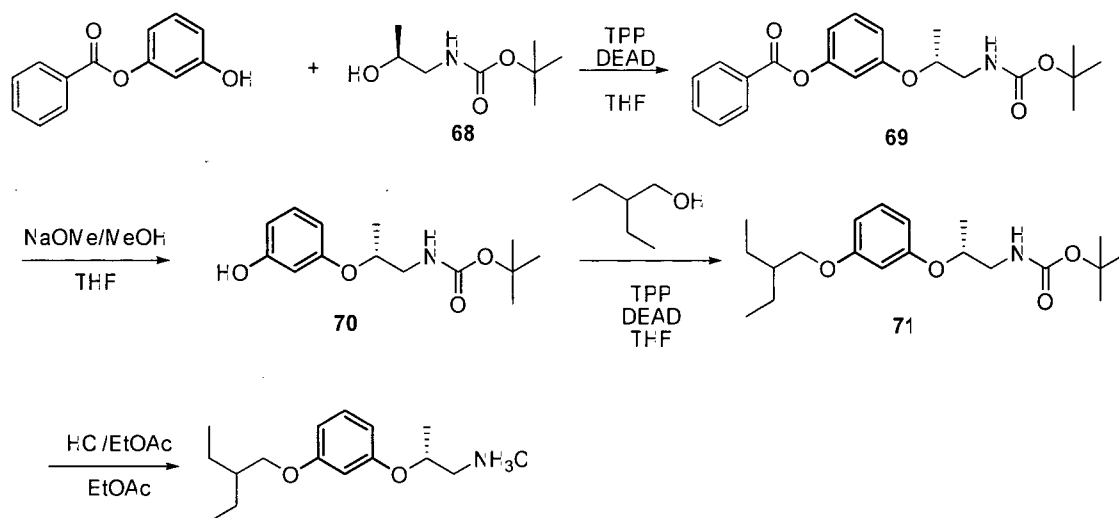
EJEMPLO 50

Preparación de (R)-2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina



[00672] La (R)-2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 20

Esquema 20



[00673] Etapa 1: La alquilación de benzoato de fenilo con alcohol **68** de acuerdo con el método y la purificación usados en el Ejemplo **4** (excepto en que no se haya realizado la filtración por sílice), dio el benzoato (**69**) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (8,6g, 41%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18-8,20 (m, 2H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,0 MHz, 1H), 6,76-6,83 (m, 3H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (d, *J* = 6,4 MHz, 3H).

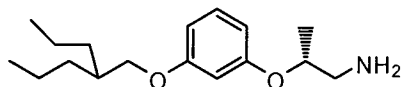
[00674] Etapa 2: Se agregó metóxido de sodio (6,1 mL de una solución al 30% en MeOH) a una solución de benzoato **69** (3,9 g, 10,5 mmol) en MeOH (100 mL). La reacción se agitó durante la noche, luego se extrajo de agua con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 10 - 15% de acetato de etilo/hexanos), dando fenol (**70**) en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento (1,75 g, 64%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,04-7,10 (m, 2H), 6,40-6,48 (m, 3H), 5,02-5,10 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,0 MHz, 3H).

[00675] Etapa 3: La alquilación de fenol **70** con 2-etilbutan-1-ol de acuerdo con el método y la purificación usados en el Ejemplo **55** dio éter fenílico **71** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,254 g, 43%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,86-4,98 (m, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 5,6$ MHz, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (d, $J = 6,0$ MHz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ MHz, 6H).

[00676] Etapa 4: La desprotección de éter fenílico **71** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **50** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,213 g, cuant.). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (brs, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,52-6,56 (m, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 6,0$ MHz, 2H), 2,91-3,08 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 1H), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 6$ MHz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,2$ MHz, 6H).

EJEMPLO 51

Preparación de (R)-2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina



[00677] (R)-2-(3-(2-Propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **50**.

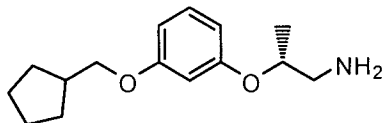
[00678] Etapa 1: La alquilación de fenol **70** con 2-propilpentan-1-ol dio 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,331, 52%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 5,6$ MHz, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J = 6,0$ MHz, 3H), 0,88-0,93 (m, 6H).

[00679] Etapa 2: La desprotección de 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo dio el Ejemplo **51** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,198 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (brs, 3H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,50-6,56 (m, 3H), 4,58-4,66 (m, 1H), 3,80 (d, $J =$

5,6 MHz, 2H), 2,91- 3,08 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,24-1,40 (m, 8H), 1,22 (d, $J = 6$ MHz, 3H), 0,85 (t, $J = 7,2$ MHz, 6H).

EJEMPLO 52

Preparación de (R)-2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina



[00680] (R)-2-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 50.

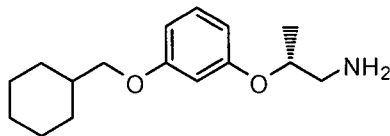
[00681] Etapa 1: La alquilación de fenol 70 con ciclopentilmetanol dio 2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,116 g, 20%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 5,6$ MHz, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J = 6,0$ MHz, 3H), 0,88-0,93 (m, 6H).

[00682] Etapa 2: La desprotección de 2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo dio (R)-2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina clorhidrato en forma de un sólido blanco impuro que se llevó a cabo sin purificación.

[00683] Etapa 3: Una solución de clorhidrato de (R)-2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina en acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (5% (NH_3 7 N en MeOH)/EtOAc), dando el Ejemplo 52 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,025 g, 30% de Boc-prottegido). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,16 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 6,8$ MHz, 2H), 2,87 (brs, 2H), 2,26-2,40 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,28-1,40 (m, 4H), 1,25 (d, $J = 6,4$ MHz, 3H).

EJEMPLO 53

Preparación de (R)-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina



[00684] (R)-2-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 52.

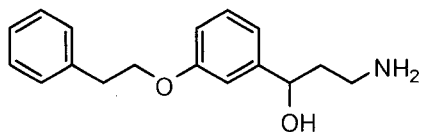
[00685] **Etapla 1:** La alquilación de fenol 70 con ciclohexilmetanol dio 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,09-7,15 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 4,95 (bs, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 6,4$ MHz, 2H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,10-1,34 (m, 6H), 0,96-1,1 (m, 2H).

[00686] **Etapla 2:** La desprotección de 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo dio 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato clorhidrato de (R)-ter-butilo en forma de un sólido blanco impuro que se usó sin purificación.

[00687] **Etapla 3:** Clorhidrato de 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo se neutralizó de acuerdo con el método y la purificación usados en el Ejemplo 52, para dar el Ejemplo 53 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,043 g, 28% de Boc-protégido). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,16 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 4,27-4,36 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 6,4$ MHz, 2H), 2,87 (d, $J = 5,6$ MHz, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,34 (s, 2H), 1,12-1,32 (m, 4H), 1,25 (d, $J = 6,4$ MHz, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H).

EJEMPLO 54

Preparación de 3-amino-1-(3-fenetoxifenil)propan-1-ol



[00688] 3-amino-1-(3-fenetoxifenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 34 y 48.

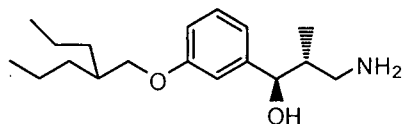
[00689] **Etapla 1:** La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con bromuro de fenetilo se realizó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 34, excepto en que DMF se usó como solvente de reacción, para dar 3-fenetoxibenzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,98 g, 54%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,96 (s, 1H), 7,21-7,48 (m, 8H), 7,18-7,20 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H).

[00690] **Etapla 2:** La adición de acetonitrilo a 3-fenetoxibenzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-fenetoxifenil)propanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,80 g, 80%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,38 (m, 6H), 6,93-6,97 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 5,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,75 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H).

[00691] **Etapla 3** La reducción de 3-hidroxi-3-(3-fenetoxifenil)propanonitrilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 48 dio el Ejemplo 54 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,37 g, 46%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,10-7,28 (m, 6H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 4,04 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158,4, 147,0, 138,4, 129,3, 129,0, 128,4, 126,3, 117,8, 112,8, 111,7, 69,7, 68,1, 36,6, 35,0, 21,1. MS: 272 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 55

Preparación de (1R,2R)-3-amino-2-metil-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol



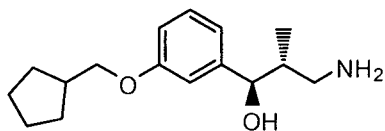
[00692] (1R,2R)-3-amino-2-metil-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 72.

[00693] Etapa 1. 2-((2R,3R)-3-Hidroxi-3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona (**82**) se hizo reaccionar con 2-propilpentil metansulfonato de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo **72** para dar 2-((2R,3R)-3-hidroxi-2-metil-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,414 g, 79%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,67-6,70 (m, 1H), 5,30 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 3,78 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 5,3, 13,5 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 9,4, 13,7 Hz, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,23-1,42 (m, 8H), 0,85 (t, J = 6,7 Hz, 6H), 0,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00694] Etapa 2. 2-((2R,3R)-3-Hidroxi-2-metil-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **72** para dar amina cruda que se purificó por cromatografía usado gradiente de 20% de NH_3 7 N/MeOH en EtOAc/hexanos (50 a 100%) para dar el Ejemplo **55** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,085 g, 31%). ^1H RMN (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,79 (ddd, J = 1,0, 2,5, y 8,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 1H), 1,75-1,87 (m, 2H), 1,31-1,48 (m, 8H), 0,92 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 0,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, MeOH- d_4) δ 159,6, 145,7, 128,9, 119,0, 113,2, 112,8, 78,6, 70,6, 45,2, 42,0, 37,7, 33,8, 19,9, 14,0, 13,6; LC-MS (ESI+) 294,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; RP-HPLC: 94,9 %, t_R = 5,43 min; HPLC quirál 96,6 % (AUC), t_R = 6,53 min.

EJEMPLO 56

Preparación de (1R,2R)-3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol



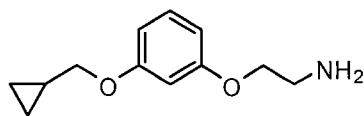
[00695] (1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 72.

[00696] Etapa 1. 2-((2*R*,3*R*)-3-Hidroxi-3-(3-hidroxifenil)-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona (**82**) se hizo reaccionar con metansulfonato de ciclopentilmetilo de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo 72 para dar 2-((2*R*,3*R*)-3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,295 g, 61%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,75-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 5,30 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,38-4,41 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (dd, *J* = 5,5, 13,7 Hz, 1H), 3,40 (dd, *J* = 9,4, 13,7 Hz, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,26-1,34 (m, 2H), 0,65 (d, *J* = 6,85 Hz, 3H).

[00697] Etapa 2. 2-((2*R*,3*R*)-3-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 72 para dar amina cruda que se purificó por cromatografía usando el gradiente de 20% de NH₃ 7 N/MeOH en EtOAc/hexanos (50 a 100%) para dar el Ejemplo 56 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,102 g, 53%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,79 (ddd, *J* = 0,8, 2,5, y 8,0 Hz, 1H), 4,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,82 (dd, *J* = 5,9, 12,7 Hz, 1H), 2,66 (dd, *J* = 6,1, 12,7 Hz, 1H), 2,28-2,39 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 3H), 1,54-1,71 (m, 4H), 1,33-1,42 (m, 2H), 0,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, MeOH-*d*₄) δ 159,6, 145,7, 128,9, 119,0, 113,2, 112,8, 78,6, 72,0, 45,2, 42,1, 39,3, 29,3, 25,25, 13,9; LC-MS (ESI+) 264,5 [M+H]⁺; RP-HPLC: 97,7 %, *t*_R = 4,22 min; HPLC quiral 98,7 % (AUC), *t*_R = 8,77 min.

EJEMPLO 57

Preparación de 2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)etanamina



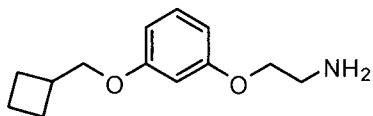
[00698] 2-(3-(Ciclopropilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 46.

[00699] Etapa 1: Una mezcla de fenol 24 (1,0 g, 3,5 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,52 mL, 5,3 mmol) y carbonato de cesio (1,72 g, 5,3 mmol) en NMP (20 mL) se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en DCM y agua. La capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente del 0 al 30% de EtOAc-hexanos) dio 2-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,710 g, 59%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,42-6,49 (m, 3H), 4,2 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,18-1,12 (m, 1H), 0,58-0,64 (m, 2H), 0,30-0,33 (m, 2H).

[00700] Etapa 2: La desprotección de 2-(2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 57 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,254 g, 59%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,18 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,45-6,5 (m, 3H), 3,88 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,71 (bs, 2H), 1,15-1,24 (m, 1H), 0,53-0,57 (m, 2H), 0,29-0,31 (m, 2H). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 159,9, 159,8, 129,9, 106,7, 106,6, 101,1, 71,9, 70,1, 40,9, 10,2, 3,1. MS: 208 [M+1]⁺.

EJEMPLO 58

Preparación de 2-(3-(ciclobutilmetoxi)fenoxi)etanamina



[00701] 2-(3-(Ciclobutilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 57.

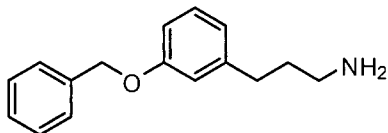
[00702] Etapa 1: La alquilación de fenol 24 con (bromometil)ciclobutano dio 2-(2-(3-(ciclobutilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de

un semisólido. Rendimiento (0,720 g, 58%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,83-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,71-2,74 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 4H).

[00703] Etapa 2: La desprotección de 2-(2-(3-(ciclobutylmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 58 en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,316 g, 72%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 6,5 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,46-6,48 (m, 2H), 3,86-3,92 (m, 4H), 2,84 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,87-1,92 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 160,0, 159,9, 129,9, 106,7, 106,6, 101,1, 71,4, 70,0, 40,9, 34,0, 24,4, 18,1, 25,5. MS: 222 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 59

Preparación de 3-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-amina



[00704] 3-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 33.

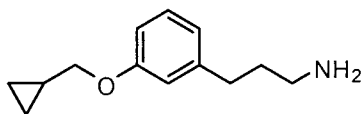
[00705] Etapa 1: En lugar de una reacción de Mitsunobu, se formó el éter por alquilación, tal como se describió. Una suspensión de fenol 58 (1 g, 3,5 mmol), bromuro de bencilo (0,3 mL, 3,5 mmol), carbonato de cesio (1,158 g, 3,5 mmol) en NMP (3,5 mL) se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se neutralizó con la adición de agua, se extrajo con DCM, se lavó con agua, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La filtración y la concentración a presión reducida dio el producto crudo, que se purificó por cromatografía flash (gradientes de hexano-acetato de etilo (0-30%)) para dar 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,708 g, 55%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,80 (d, $J = 7,6$ Hz,

1H), 6,74 (dd, $J = 7,8, 2,0$, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,67 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,0-2,08 (m, 2H).

[00706] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(benciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 59 en forma de un semisólido blanquecino. Rendimiento (0,51 g, 78%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40-7,45 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67-6,82 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 2,51-2,58 (m, 4H), 1,58-1,64 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,8, 144,4, 137,7, 129,7, 128,9, 128,2, 128,1, 121,3, 115,3, 112,3, 69,5, 41,4, 35,1, 33,0. MS: 242 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 60

Preparación de 3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-amina



[00707] 3-(3-(Ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 59.

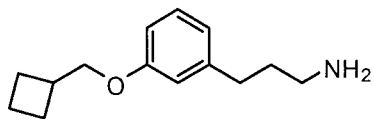
[00708] Etapa 1: La reacción de alquilación de fenol 58 con ciclopropilmetilbromuro dio 2-(3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,410 g, 36%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,67 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,94 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,72-3,78 (m, 4H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,24-1,28 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,32-0,36 (m, 2H).

[00709] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 60 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,34 g, 50%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 3H), 3,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,49-2,58 (m, 4H), 1,58-1,73 (m, 2H), 1,15-1,22 (m, 1H), 0,52-0,58 (m, 2H), 0,26-0,30 (m,

2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,7, 143,8, 129,2, 120,4, 114,5, 111,6, 71,8, 41,0, 34,7, 32,6, 10,2, 3,4. MS: 206 $[\text{M}+1]^+$.

EJEMPLO 61

Preparación de 3-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-amina



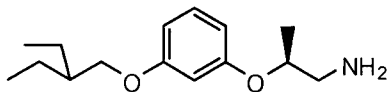
[00710] 3-(3-(Ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 59.

[00711] **Etapas 1:** La reacción de alquilación de fenol 58 con bromuro de ciclobutilmetilo dio 2-(3-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,430 g, 34%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82-7,84 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 6,66 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 4H).

[00712] **Etapas 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo 61 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,119 g, 48%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 4H), 2,02-2,09 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 4H), 1,59-1,66 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,3, 144,3, 129,6, 120,9, 114,9, 112,0, 71,7, 41,4, 35,1, 34,5, 33,0, 24,9, 18,6. MS: 220 $[\text{M}+1]^+$.

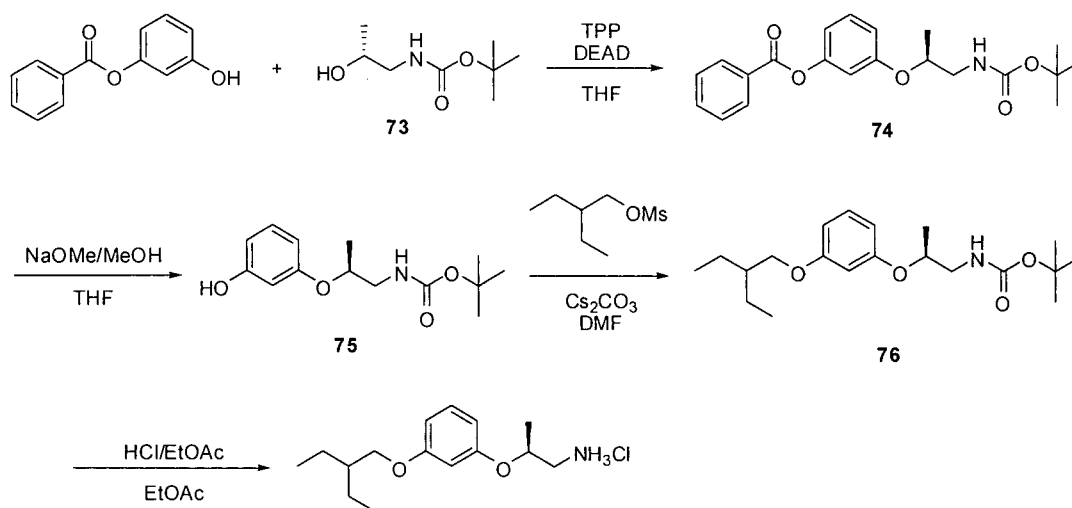
EJEMPLO 62

Preparación de (S)-2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina



[00713] (S)-2-(3-(2-Etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el Esquema 21.

Esquema 21



[00714] Etapa 1: La alquilación de fenol **67** con alcohol **73** de acuerdo con el método y la purificación usados para el Ejemplo **50** dio el benzoato **74** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (12,7 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18-8,21 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,30 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76-6,83 (m, 3H), 4,86-4,98 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

[00715] Etapa 2: Desacilación del benzoato **74** de acuerdo con el procedimiento y la purificación usados para el Ejemplo **50**, dio te fenol **75** en forma de un aceite incoloro vítreo. Rendimiento (4,7 g, 66%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04-7,10 (m, 1H), 6,93 (brs, 1H), 6,40-6,48 (m, 3H), 4,88-5,07 (m, 1H), 4,34-4,44 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

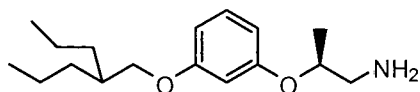
[00716] Etapa 3: El fenol **75** (0,605 g, 2,27 mmol), metansulfonato de 2-etilbutilo (0,504 g, 2,8 mmol), y carbonato de cesio (1,1 g, 3,4 mmol) se combinaron en DMF (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extrajo de cloruro de amonio acuoso saturado con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de

EtOAc/hexanos 0 - 10%) dio éter fenílico **76** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,527 g, 66%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,92 (brs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 6H).

[00717] Etapa 4: La desprotección de éter fenílico **76** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **62** clorhidrato en forma de un sólido tostado. Rendimiento (0,213 g, cuant.). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (brs, 3H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,46-6,58 (m, 3H), 4,64-4,74 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,84-3,06 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,34-1,52 (m, 4H), 1,22 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

EJEMPLO 63

Preparación de (S)-2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina



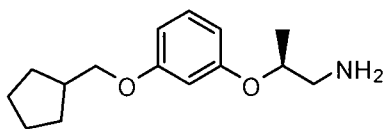
[00718] (S)-2-(3-(2-Propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **62**.

[00719] Etapa 1: La alquilación de fenol **75** con metansulfonato de 2-propilpentilo dio 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,331 g, 52%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,42 (m, 8H), 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,88-0,93 (m, 6H).

[00720] Etapa 2: La desprotección de 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo dio el Ejemplo **63** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,198 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (brs, 3H), 7,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,44-6,58 (m, 3H), 4,63-4,74 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,82-3,06 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,24-1,45 (m, 8H), 1,22 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

EJEMPLO 64

Preparación de (S)-2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina



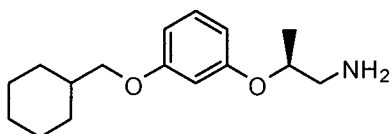
[00721] (S)-2-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 62.

[00722] **Etapla 1:** La alquilación de fenol 75 con metansulfonato de ciclopentilmetilo dio 2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,331 g, 52%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,16 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,92 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 1H), 3,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,28-1,38 (m, 2H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

[00723] **Etapla 2:** La desprotección de 2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo dio el Ejemplo 64 clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,198 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (brs, 3H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,42-6,58 (m, 3H), 4,62-4,73 (m, 1H), 3,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,80-3,04 (m, 2H), 2,22-2,36 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 4H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

EJEMPLO 65

Preparación de (S)-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina



[00724] (S)-2-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 62.

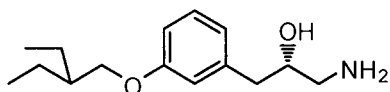
[00725] **Etapla 1:** La alquilación de fenol 75 con metansulfonato de ciclohexilmetilo dio 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,331 g, 52%). ^1H RMN

(400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 4,92 (bs, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 3,70 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,64-1,80 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,12-1,34 (m, 6H), 0,96-1,08 (m, 2H).

[00726] Etapa 3: La desprotección de 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo dio el Ejemplo 64 clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,198 g, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (brs, 3H), 7,06-7,12 (m, 1H), 6,44-6,58 (m, 3H), 4,62-4,72 (m, 1H), 3,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,82-3,02 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,64-1,78 (m, 4H), 1,10-1,34 (m, 4H), 1,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,94-1,07 (m, 2H),

EJEMPLO 66

Preparación de (S)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol



[00727] (S)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 6.

[00728] Etapa 1: El acoplamiento de 3-bromofenol (**17**) (5,0 g, 28,9 mmol) con 2-etilbutan-1-ol (3,25 g, 31,79 mmol) se realizó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 6. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, luego se trituró con éter dietílico. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (100% hexanos) dio 1-bromo-3-(2-etilbutoxi)benceno en forma de un líquido claro. Rendimiento (5,04 g, 62%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

[00729] Etapa 2: La metalación de 1-bromo-3-(2-etilbutoxi)benceno seguido de la adición a (R)-(-)-epiclorhidrina dio (S)-1-cloro-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol. Rendimiento (1,57 g, 60%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14

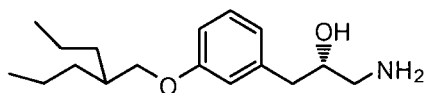
(t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 3H), 5,13 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,52 (dd, $J = 10,8, 4,6$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 11,0, 5,8$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 13,8, 5,0$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,6, 7,6$ Hz, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

[00730] Etapa 3: El tratamiento de (S)-1-cloro-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol con azida sódica de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 6 dio (S)-1-azido-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol que se usó sin ulterior purificación.

[00731] Etapa 4: La reducción de (S)-1-azido-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento usado en el ejemplo 6 dio el Ejemplo 66. Rendimiento (0,95 g, 64%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,75-6,69 (m, 3H), 3,79 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,4, 5,8$ Hz, 1H), 2,40 (dd, obs., 1H), 2,47 (dd, obs., 1H), 2,36 (dd, $J = 12,8, 6,8$ Hz, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H).

EJEMPLO 67

Preparación de (S)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol



[00732] (S)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 66.

[00733] Etapa 1: El acoplamiento de 3-bromofenol (**17**) (5,0 g, 28,9 mmol) con 2-propilpentan-1-ol (4,14 g, 31,79 mmol) dio 1-bromo-3-(2-propilpentiloxi)benceno en forma de un líquido claro. Rendimiento (5,42 g, 60%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,10 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 1,74-1,70 (m, 1H), 1,38-1,24 (m, 8H), 0,84 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

[00734] Etapa 2: La metalación de 1-bromo-3-(2-propilpentiloxi)benceno seguido de la adición de (R)-(-)-

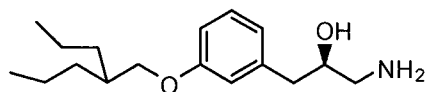
epiclorhidrina dio (S)-1-cloro-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol. Rendimiento (1,52 g, 58%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,52 (dd, $J = 10,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 11,2, 5,6$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 13,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 13,6, 7,6$ Hz, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

[00735] Etapa 3: El tratamiento de (S)-1-cloro-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol con azida sódica de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 66 dio (S)-1-azido-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol que se usó sin ulterior purificación.

[00736] Etapa 4: La reducción de (S)-1-azido-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento dado por el Ejemplo 66 dio el Ejemplo 67. Rendimiento (1,02 g, 70%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,74-6,68 (m, 3H), 3,78 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,6, 5,8$ Hz, 1H), 2,51 (dd, obs., 1H), 2,47 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, $J = 13,6, 6,8$ Hz, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 68

Preparación de (R)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol



[00737] (R)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 66.

[00738] Etapa 1: La metalación de 1-bromo-3-(2-propilpentiloxi)benceno seguido de la adición de (S)-(+)-epiclorhidrina dio (R)-1-cloro-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol. Rendimiento (1,55 g, 59%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,13 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,52 (dd, $J = 10,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J =$

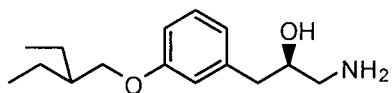
10,8, 5,6 Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 13,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 13,2, 7,4$ Hz, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

[00739] Etapa 2: El tratamiento de (*R*)-1-cloro-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol con azida sódica de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 66 dio (*R*)-1-azido-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol que se usó sin ulterior purificación.

[00740] Etapa 3: La reducción de (*R*)-1-azido-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento dado por el ejemplo 66 dio el Ejemplo 68. Rendimiento (1,05 g, 71%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75-6,68 (m, 3H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 13,2, 5,6$ Hz, 1H), 2,52 (dd, obs., 1H), 2,48 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, $J = 12,8, 7,0$ Hz, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 69

Preparación de (*R*)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol



[00741] (*R*)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo 6.

[00742] Etapa 1: La metalación de 1-bromo-3-(2-etilbutoxi)benceno seguido de la adición a (*S*)-(+)-epiclorhidrina dio (*R*)-1-cloro-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol. Rendimiento (1,55 g, 59%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,14 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,13 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,52 (dd, $J = 10,8, 4,4$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 10,8, 5,6$ Hz, 1H), 2,74 (dd, $J = 13,6, 5,2$ Hz, 1H), 2,61 (dd, $J = 13,2, 7,4$ Hz, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

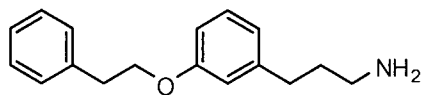
[00743] Etapa 2: El tratamiento de (*R*)-1-cloro-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol con azida sódica de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 66 dio (*R*)-1-azido-3-(3-(2-

etilbutoxi)fenil)propan-2-ol que se usó sin ulterior purificación.

[00744] Etapa 3: La reducción de (*R*)-1-azido-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 66 dio el Ejemplo 69. Rendimiento (1,05 g, 71%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,11 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,75-6,68 (m, 3H), 3,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 2,64 (dd, $J = 13,2, 5,6$ Hz, 1H), 2,52 (dd, obs., 1H), 2,48 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, $J = 12,8, 7,0$ Hz, 1H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,40-1,25 (m, 8H), 0,86 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H).

EJEMPLO 70

Preparación de 3-(3-fenetoxifenil)propan-1-amina



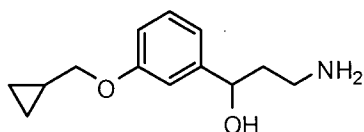
[00745] 3-(3-Fenetoxifenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo 33.

[00746] Etapa 1: La reacción de Mitsunobu de fenol 58 con alcohol fenético dio 2-(3-(3-fenetoxifenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,360 g, 30%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,77-7,81 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,22-7,34 (m, 6H), 6,71-6,78 (m, 2H), 6,65 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Hz, 1H), 3,87 (t, $J = 6,8, 2\text{H}$), 3,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H).

[00747] Etapa 2: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-fenetoxifenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio 3-(3-fenetoxifenil)propan-1-amina en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,220 g, 59%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30-7,34 (m, 4H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 3H), 4,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,48-2,58 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 143,7, 138,4, 129,2, 128,9, 128,3, 126,2, 120,6, 114,5, 111,6, 67,9, 40,6, 35,6, 33,8, 32,4. MS: 256 $[\text{M}+1]^+$.

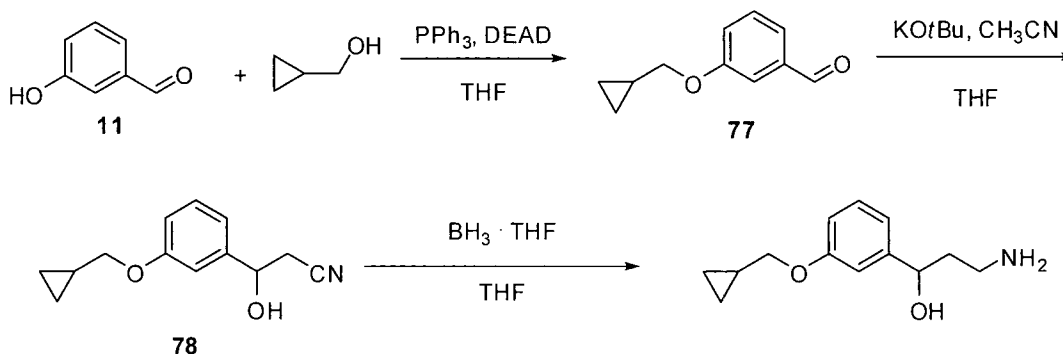
EJEMPLO 71

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[00748] 3-amino-1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 22.

Esquema 22



[00749] **Etapla 1:** El acoplamiento de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (8,46 g, 69,3 mmol) con ciclopropilcarbinol (5,0 g, 69,3 mmol) se realizó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo 4. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico. El precipitado blanco resultante se eliminó por filtración. Se repitieron la trituration y la filtración. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% de EtOAc-hexanos) se llevó a cabo dos veces, dio éter fenílico **77** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,87 g, 7%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,62 (s, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,01-7,04 (m, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 0,89-0,99 (m, 1H), 0,29-0,34 (m, 2H), 0,0-0,04 (m, 2H).

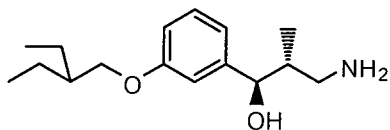
[00750] **Etapla 2:** A una solución de -50 °C de ter-butóxido de potasio (5,9 mL de una solución 1 M en THF, 5,9 mmol) bajo argón, se añadió acetonitrilo anhidro (0,22 g, 5,4 mmol), gota a gota, y la reacción se agitó durante 15 min a -50 °C. A esto se añadió, gota a gota, una solución de éter fenílico **77** (0,865 g,

4,9 mmol) en THF anhidro (3 mL) con agitación continua a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente del 0 al 30% de EtOAc-hexanos) dio hidroxinitrilo **78** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,4 g, 38%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,92-6,98 (m, 1H), 6,58-6,64 (m, 2H), 6,52-6,56 (m, 1H), 4,64 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 1H), 3,47 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 2,48 (brs, 1H), 2,40 (d, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H), 0,86 - 0,98 (m, 1H), 0,26 - 0,38 (m, 2H), -0,06 - 0,04 (m, 2H).

[00751] Etapa 3: A una solución de hidroxinitrilo **78** (0,36 g, 1,56 mmol) en THF seco (3 mL) bajo argón se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (2 mL, 2,0 mmol) lentamente. La reacción se agitó a reflujo durante 2 h, luego se neutralizó con la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (5% (NH_3 7 M/MeOH)/diclorometano) dio el Ejemplo **71** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,086 g, 21%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,88 - 6,97 (m, 1H), 6,57 - 6,66 (m, 2H), 6,44 - 6,56 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 8,0,1\text{H}$), 3,48 (d, $J = 7,2, 2\text{H}$), 2,70 - 2,80 (m, 1H), 2,56 - 2,66 (m, 1H), 2,50 (br s, 2H), 1,48 - 1,58 (m, 1H), 1,34-1,46 (m, 1H), 0,86-0,98 (m, 1H), 0,26 - 0,34 (m, 2H), -0,04 - 0,04 (m, 2H).

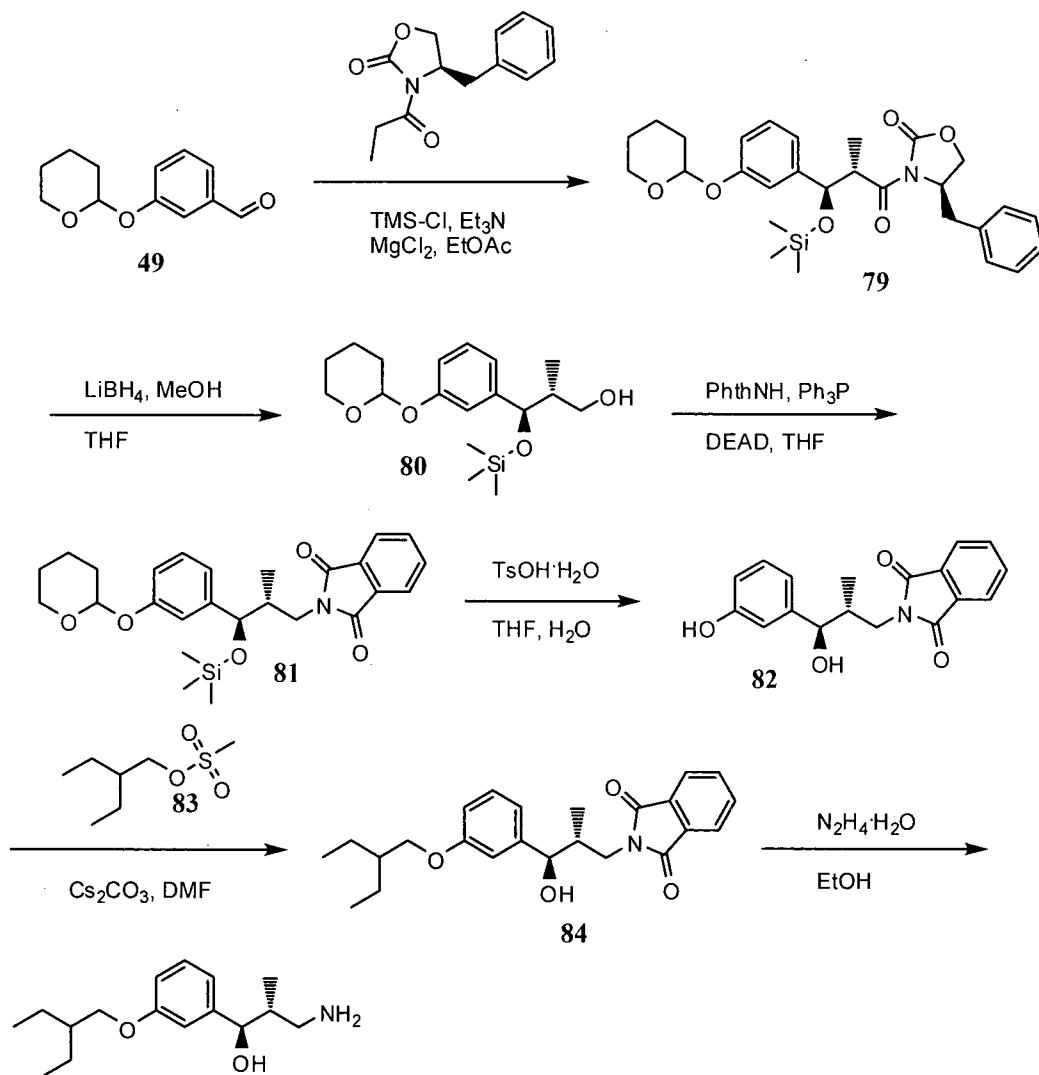
EJEMPLO 72

Preparación de (1R,2R)-3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol



[00752] (1R,2R)-3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 23.

Esquema 23



[00753] **Etapa 1.** La condensación de (R)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona con 3-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)benzaldehído (49) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 45 dio oxazolidinona 79 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (19,11 g, cuant.). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34-7,45 (m, 6H), 7,03-7,145 (m, 3H), 5,54 (dt, J = 3,2, 6,9 Hz, 1H), 4,98 (dd, J = 1,2, 9,6 Hz, 1H), 4,79-4,84 (m, 1H), 4,40 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 4,09-4,20 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,13 (dd, J = 3,2, 13,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 7,4, 13,5 Hz, 1H), 1,80-2,00 (m,