PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

INDUSTRIA Y COMERICIO
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE N° 10-37447

TITULO: **COMPUESTO ALCOXI PARA TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES**

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07F 5/00**

SOLICITANTE: **ACUCELA INC.**

DOMICILIO: **Bothell, Washington, Estados Unidos de América**

APODERADO: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN**

Bogotá, 5 de abril de 2010

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA LTDA

Título, Cm
05-04-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-037447- -00000-0000
Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

■ **Patente de Invención** ☐ **Patente Modelo de Utilidad.**

■ **Capítulo I** ☐ **Capítulo II**

2 **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **ACUCELA INC.** Dirección: 21720 23rd Drive SE Suite 120 Bothell, Washington, 98021, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Bothell, Washington, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: Bothell, Washington, Estados Unidos de América	**IDENTIFICACIÓN** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 **REPRESENTANTE O APODERADO (74)**	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C., Colombia Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** ☒ **NIT:** ☐ **C.E.** ☐ **OTRO** ☐ **NÚMERO:** 41.654.882 **TP:** 20824 CSJ
4 **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: **VER LISTA ANEXA** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/011421 Fecha 3 de octubre de 2008

Publicación Internacional No. WO2009/045479 A1 Fecha 9 de abril de 2009

6 Título (54) COMPUESTOS ALCOXI PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES (Folio 162)

7 Clasificación Internacional (51) C07F 5/00 (2006.01)

8 Prioridad SI ■ NO ☐	**(33) País de Origen**	**(32) Fecha**	**(31) Número de Solicitud**
	Estados Unidos	OCT. 5, 2007	60/977,957
	Estados Unidos	Feb. 19, 2008	61/066,353
	Estados Unidos	Abr. 7, 2008	61/043,127
	Estados Unidos	May. 8, 2008	61/051,657
	Estados Unidos	Jun. 9, 2008	61/060,083

9 Comprobante de pago No. 10-18,022, 10-18,049, 10-18,050, 10-18,041 de marzo 8 de 2010; 10-11,126, 10-11,096 de 10 de febrero de 2010; 10-7,157 de 29 de enero de 2010.

10 ANEXOS

- ■ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ■ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ■ Poderes si fuese el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ■ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ■ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

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

As. P-2516

Inventores:

Ian Leslie Scott
Ciudadano de los Estados Unidos
22906 111th Street Southeast
Monroe, Washington 98272
Estados Unidos de América

Vladimir Aleksandrovich Kuksa
Ciudadano de Rusia
5017 15th Avenue Northeast, Apt. 101
Seattle, Washington 98105
Estados Unidos de América

Mark W. Orme
Ciudadano los Estados Unidos
10715 Palatine Avenue North
Seattle, Washington 98133
Estados Unidos de América

Thomas Little
Ciudadano de los Estados Unidos
18619 Northeast 100th Court
Redmond, Washington 98052
Estados Unidos de América

Anna Gall
Ciudadano de los Estados Unidos
20051 170th Avenue Northeast
Woodinville, Washington 98072
Estados Unidos de América

Feng Hong
Ciudadano de los Estados Unidos
10042 Main Street, Apt 301
Bellevue, WA 98004
Estados Unidos de América

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-037447- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 18,022
FECHA : MARCO 8 DE 2010

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754367	16937491	08/03/2010	99,370,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPT
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-037447- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 18,049
FECHA : MARZO 8 DE 2010

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754367	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-037447- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 18,050
FECHA : MARZO 8 DE 2010

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754367	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TOTAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-037447- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 581

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 18,041
FECHA : MARZO 8 DE 2010

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBCONSIGNACION		BANCO DE BOGOTA	062754387	16937491	08/03/2010	89,370,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500,000.00
			TITAL : $	500,000.00

SON: QUINIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 11,126
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-037447- -00000-0000
Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

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

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

SON: MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 11,096
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-037447- -00000-0000
Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL : $	5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 7,157
FECHA : ENERO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-037447- -00000-0000
Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	RECIBO DE CAJA			7006	29/01/2010	12,105,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99	OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	2,000.00
			TOTAL : $	2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

P. 2410 SR

UNITED STATES OF AMERICA

The State of Washington

Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

2. This public document has been signed by: ROBIN E. PENTLAND

3. acting in the capacity of: Notary Public, state of Washington

4. bears the seal/stamp of: ROBIN E. PENTLAND

CERTIFIED

5. at: Olympia, Washington

6. the: 10 day of February, 2010

7. by: Sam Reed, Secretary of State

8. No: 201002054

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Como Notario Público
Bogotá, D.C.
FOTOCOPIA
que he tenido a la vista
31 MAR 2010
Nelson

Given under my hand and the Seal of the State of Washington at Olympia, the State Capital

Sam Reed

Sam Reed, Secretary of State

10

Clarke, Modet & Cº
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 Nº 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de **ACUCELA, INC.**

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **21720 23rd Drive Southeast, Suite 120, Bothell, Washington 98021, Estados Unidos de América.**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of **ACUCELA, INC.**

an organization existing under the laws of

and in present execution of its business activity, domiciled **21720 23rd Drive Southeast, Suite 120, Bothell, Washington 98021, United States of America.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
5) To register domain names before the competent entity.
6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
7) To ratify or not the officious agency.
8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such sustitutions.

Granted and signed at Bothell, WA USA

on this 2nd day of Feb. of 2010

Firma / signatura Ryo Kubota, President and Chief Executive Officer

Correo Nacional
Bogotá
FOTO
que te
31 MAR 2010
Nelson
SECRETARIO
BOGOTA D.C.

Robin E. Pentland
Commission Expires
NOTARY
PUBLIC
9/29/12
State of Washington

2/2/10

1 1

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado _____ _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de_____ de la persona jurídica **ACUCELA, INC.**

_____

4. La citada persona jurídica con sede en **21720 23rd Drive Southeast, Suite 120, Bothell, Washington 98021, Estados Unidos de América,** está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____ _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

_____
Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 2nd day of February, 2010
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Ryo Kubota
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Seattle, Washington, USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of President and Chief Executive Officer of the juridical **ACUCELA, INC.**

_____

4. The mentioned juridical person with place of **21720 23rd Drive Southeast, Suite 120, Bothell, Washington 98021, United States of America**, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Robin Ettridge Pentland
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this day of
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at_____ _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

_____
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished , 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.

Robin E. Pentland
Commission Expires
NOTARY PUBLIC
9/29/12
State of Washington

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **201002054** de 10 de febrero de 2010 expedida en Estados Unidos de América (Washington) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial, ambas en inglés con idéntico texto en español, razón por la cual no se hace su traducción, otorgado por la **ACUCELA, INC..,** domiciliada en Bothell, Washington, Estados Unidos de América.

Poder

Yo, el suscrito, representante legal de ACUCELA, INC.,, una sociedad existente bajo las leyes de y que actualmente ejerce su actividad corporativa, domiciliada en 21720 23rd Drive Southeast, Suite 120, Bothell, Washington 98021, Estados Unidos de América

(Nota del traductor: El resto del documento se encuentra con idéntico texto en la parte izquierda del documento en idioma español, razón por la cual no se hace su traducción).

Documento de poder firmado el 2 de febrero de 2010 por Ryo Kubota, Presidente y Director Ejecutivo y legalizado mediante firma y sello el 2/2/10 por Robin E. Pentland, notario público, Estado de Washington, mi comisión termina 9/29/2012

Certificado notarial:

Este día 2 de febrero de 2010, el suscrito notario CERTIFICA que:

1. Ryo Kubota, mayor de edad y domiciliado en Seattle, Washington, Estados Unidos de América firmó el documento anterior.

2. El otorgante es conocido personalmente por él y él/ella tiene capacidad legal para ejecutar el documento.

31 MAR 2010
Nelson J. [illegible]
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

13

3. El otorgante ha ejecutado el documento anterior en su capacidad de Presidente y Director Ejecutivo de la persona jurídica ACUCELA, INC.

4. La mencionada persona jurídica con sede en 21720 23rd Drive Southeast, Suite 120, Bothell, Washington 98021, Estados Unidos de América está debidamente constituida, tiene existencia legal vigente y los propósitos para los cuales se otorga el poder de abogado están dentro del ámbito de sus objetivos corporativos.

(Nota del traductor: El resto del documento se encuentra con idéntico texto en la parte izquierda del documento en idioma español, razón por la cual no se hace su traducción).

Certificado notarial legalizado mediante firma y sello el 2/2/10 por Robin E. Pentland, notario público, Estado de Washington, mi comisión termina el 9/29/2012

****

Estados Unidos de América

El Estado de Washington

El sello del Estado de Washington 1889

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Robin E. Pentland
3. actuando en su calidad de Notario Público, Estado de Washington
4. lleva el sello/estampilla de Robin E. Pentland

CERTIFICADO

Como Notario Once (E) del Círculo de Bogotá, D.C. Hago constar que esta FOTOCOPIA concuerda con su Original

31 MAR 2010

Nelson J. Sanchez Gaitan

NOTARIO ONCE (E)

BOGOTA D.C.

14

5. En Olympia, Washington 6. El 10 de febrero de 2010

7. Por Sam Reed, Secretario de Estado

8. NO. 201002054

9. Sello/Estampilla: Sello del Estado de Washington 1889

10. Firma: Dado bajo mi firma y el Sello del Estado de Washington en Olympia, la Capital del Estado. Firmado: Sam Reed, Secretario de Estado

JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 19

Bogotá, D.C.
FOTOCOPIA
21 MAR 2010
NOTARIO
BOGOTÁ D.C.

15

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 MAR 25 A 10:32

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

013198

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

Como Notaria Once (11) del Circuito de Bogotá, D.C., hago constar que la FOTOCOPIA anterior es igual a la que se me presentó.

31 MAR 2010

Nelson [illegible]
NOTARIO ONCE (E)
BOGOTA, D.C.

COMPUESTOS ALCOXI PARA TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

RESUMEN

La presente invención se refiere en general a composiciones y métodos para tratar enfermedades y trastornos neurodegenerativos, en particular enfermedades y trastornos oftálmicos. Se proveen en la presente compuestos derivados de alcoxilo y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Las composiciones objeto son de utilidad para el tratamiento y la prevención de enfermedades oftálmicas y trastornos, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y enfermedad de Stargardt.

COMPUESTOS ALCOXI PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES

REFERENCIA CRUZADA

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisoria de los Estados Unidos N.° 60/977.957, presentada el 5 de octubre de 2007; la solicitud provisoria de los Estados Unidos N.° 61/066.353, presentada el 19 de febrero de 2008; la solicitud provisoria de los Estados Unidos N.° 61/043.127, presentada el 7 de abril de 2008; la solicitud provisoria de los Estados Unidos N.° 61/051.657, presentada el 8 de mayo de 2008; y la solicitud provisoria de los Estados Unidos N.° 61/060.083, presentada el 9 de junio de 2008, cada una de las cuales se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

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

[0003] La degeneración macular afecta entre diez y quince millones de pacientes en los Estados Unidos, y es la principal causa de ceguera en poblaciones de edad avanzada en todo el mundo. La degeneración macular relacionada con el envejecimiento (AMD) afecta la visión central y causa la pérdida de células fotorreceptoras en la parte central de la retina denominada mácula. La degeneración macular se puede clasificar en dos tipos: de tipo seca y de tipo húmeda. La forma seca es más común que la húmeda; aproximadamente 90% de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad tienen diagnóstico de la forma seca. La forma húmeda de la enfermedad y la atrofia geográfica que es el fenotipo de estadio terminal de AMD seca causa la pérdida de visión más severa. Se cree que todos los

pacientes que desarrollan la forma húmeda de AMD desarrollaron previamente la forma seca de AMD durante un periodo prolongado. Aún se desconocen las causas exactas de degeneración macular relacionada con la edad. La forma seca de AMD puede ser el resultado de la senescencia y el adelgazamiento de los tejidos maculares asociados con el depósito de pigmento en el epitelio pigmentado de la mácula de la retina. En la forma húmeda de AMD, crecen vasos sanguíneos nuevos por debajo de la retina, forman tejido cicatrizal, sangran y filtran fluido. La retina suprayacente puede estar dañada severamente, lo cual crea zonas "ciegas" en la visión central.

[0004] Para la vasta mayoría de pacientes que tiene la forma seca de degeneración macular, no se dispone de tratamiento efectivo. Dado que la forma seca precede el desarrollo de la forma húmeda de degeneración macular, la intervención terapéutica para prevenir o retrasar el progreso de la enfermedad en la forma seca de AMD beneficiaría a los pacientes con forma seca de AMD y reducir la incidencia de la forma húmeda.

[0005] La declinación de la visión observada por el paciente o las propiedades características detectadas por un oftalmólogo durante un examen de rutina del ojo puede ser el primer indicador de degeneración macular relacionada con la edad. La formación de "drusen" o restos membranosos debajo del epitelio pigmentado de la mácula de la retina a menudo es el primer signo físico del desarrollo de AMD. Los síntomas tardíos incluyen la distorsión percibida de líneas rectas y en los casos avanzados aparece una zona oscura borrosa o zona con ausencia de visión en el centro de la visión; y/o puede haber cambios en la percepción de colores.

[0006] Las diferentes formas de degeneraciones maculares ligadas genéticamente también pueden aparecer en pacientes más jóvenes. En otras maculopatías, los factores de la enfermedad son hereditarios, nutricionales, traumáticos, infecciosos u otros factores ecológicos.

[0007] Glaucoma es un término amplio usado para describir un grupo de enfermedades que causan pérdida lentamente progresiva del campo visual, usualmente asintomática. La falta de síntomas puede conducir a retrasos en el diagnóstico de glaucoma hasta los estadios terminales de la enfermedad. La prevalencia de glaucoma se estima en 2,2 millones en los Estados Unidos, con aproximadamente 120.000 casos de ceguera atribuibles a la condición patológica. La enfermedad es particularmente prevalente en Japón, que tiene cuatro millones de casos informados. En muchas partes del mundo, el tratamiento es menos accesible que en los Estados Unidos y Japón, por lo que el glaucoma es la principal causa de ceguera en el mundo. Incluso si los sujetos que padecen glaucoma no quedan ciegos, su visión a menudo está severamente deteriorada.

[0008] La pérdida progresiva de campo visual periférico en glaucoma es causada por la muerte de las células ganglionares de la retina. Las células ganglionares son un tipo específico de neurona de proyección que conectan el ojo con el cerebro. El glaucoma usualmente es acompañado de un incremento de presión intraocular. El actual tratamiento incluye el uso de fármacos que reducen la presión intraocular; sin embargo, los métodos contemporáneos para reducir la presión intraocular a menudo son insuficientes para detener completamente la progresión de la enfermedad. Se cree que las células ganglionares son susceptibles a la presión y pueden sufrir degeneración permanente antes de la reducción de la presión intraocular. Se observa una cantidad creciente de casos de glaucoma con presión normal, en los cuales las células ganglionares degeneran sin un incremento observado de la presión intraocular. Los actuales fármacos contra glaucoma sólo tratan la presión intraocular y no son eficaces para la prevención o la reversión de la degeneración de las células ganglionares.

[0009] Informes recientes sugieren que el glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa similar a la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson en el cerebro, excepto

que afecta específicamente las neuronas de la retina. Las neuronas de la retina del ojo se originan en las neuronas del diencéfalo. Aunque a menudo se cree erróneamente que las neuronas de la retina no son parte del cerebro, las células de la retina son componentes clave del sistema nervioso central, que interpretan las señales provenientes de las células sensibles a la luz.

[0010] La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia en ancianos. La demencia es un trastorno cerebral que afecta seriamente la capacidad de una persona para llevar a cabo las actividades diarias. La enfermedad de Alzheimer afecta cuatro millones de personas tan sólo en los Estados Unidos. Se caracteriza por la pérdida de células nerviosas en áreas del cerebro que son vitales para la memoria y otras funciones mentales. Los fármacos actualmente disponibles pueden aliviar los síntomas de AD durante un periodo relativo, pero no existen fármacos disponibles para tratar la enfermedad o detener por completo la declinación progresiva de la función mental. Las investigaciones recientes sugieren que las células gliales que sostienen a las neuronas o células nerviosas pueden tener defectos en quienes padecen AD, pero la causa de AD aún se desconoce. Los individuos con AD parecen tener mayor incidencia de glaucoma y degeneración macular relacionada con la edad, lo cual indica que estas enfermedades neurodegenerativas del ojo y el cerebro podrían tener la misma patología subyacente (ver Giasson et al., *Free Radic. Biol. Med.* 32:1264-75 (2002); Johnson et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11830-35 (2002); Dentchev et al., *Mol. Vis.* 9:184-90 (2003)).

[0011] La muerte de las células neuronales subyace la patología de estas enfermedades. Lamentablemente, se han descubierto muy pocas composiciones y métodos que incrementan la supervivencia de las células neuronales de la retina, particularmente la supervivencia de los fotorreceptores. En consecuencia, existe una necesidad de identificar y desarrollar composiciones que se pueden usar para el tratamiento y la

prevención de numerosas enfermedades y trastornos de la retina que tienen la muerte de las células neuronales como elemento primario o asociado de su patogenia.

[0012] En las células fotorreceptoras de los vertebrados, la irradiación de un fotón causa la isomerización del cromóforo 11-*cis*-retinilideno en todo *trans*-retinilideno y el desacoplamiento de los receptores de opsina visuales. Esta fotoisomerización causa cambios de conformación de las opsinas que, a su vez, inician la cadena de reacciones bioquímicas denominada fototransducción (Filipek et al., *Annu. Rev. Physiol.* 65:851-79 (2003)). La regeneración de los pigmentos visuales requiere que los cromóforos se vuelvan a convertir a la configuración 11-*cis* en el proceso denominado colectivamente el ciclo retinoide (visual) (ver, por ejemplo, McBee et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001)). Primero, los cromóforos son liberados de la opsina y reducidos en los fotorreceptores por las retinol deshidrogenases. El producto, todo *trans*-retinol, queda atrapado en el epitelio pigmentario de la retina adyacente en la forma de ésteres insolubles de ácidos grasos, en estructuras subcelulares denominadas retinosomas (Imanishi et al., *J. Cell Biol.* 164:373-87 (2004)).

[0013] En la enfermedad de Stargardt (Allikmets et al., *Nat. Genet.* 15:236-46 (1997)), una enfermedad asociada con mutaciones del transportador ABCR que actúa una flipasa, la acumulación de todo *trans*-retinal puede ser responsable de la formación de un pigmento de lipofuscina, A2E, que es tóxico contra las células de pigmento del pigmento de la retina y causa progresiva degeneración de la retina y, en consecuencia, pérdida de la visión (Mata et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7154-59 (2000); Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999)). El tratamiento de con un inhibidor de retinol deshidrogenasas, 13-*cis*-RA (Isotretinoína, Accutane®, Roche), se ha considerado como terapia capaz de prevenir o hacer más lenta la formación de A2E y podría tener propiedades protectoras para mantener la visión normal (Radu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:4742-47

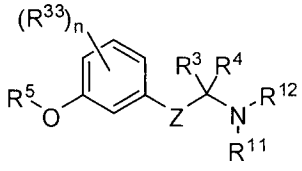
(2003)). Se ha usado 13-*cis*-RA para hacer más lenta la síntesis de 11-*cis*-retinal al inhibir 11-*cis*-RDH (Law et al., *Biochem. Biophis. Res. Commun.* 161:825-9 (1989)), pero su uso también se puede asociar a significativa ceguera nocturna. Otros han propuesto que 13-*cis*-RA actúa en la prevención de la regeneración de cromóforo al fijar RPE65, una proteína esencial para el proceso de isomerización en el ojo (Gollapalli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:10030-35 (2004)). Gollapalli et al. informaron que 13-*cis*-RA bloque la formación de A2E y sugirieron que este tratamiento puede inhibir la acumulación de lipofuscina y, en consecuencia, retrasa el inicio de la pérdida visual en la enfermedad de Stargardt o la degeneración macular relacionada con la edad, ambas asociadas con la acumulación de lipofuscina asociada con el pigmento de la retina. Sin embargo, el bloqueo del ciclo de retinoide y la formación de opsina no ligada puede causar consecuencias más severas y empeoramiento del pronóstico del paciente (ver, por ejemplo., Van Hooser et al., *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002); Woodruff et al., *Nat. Genet.* 35:158-164 (2003)). La incapacidad de formación del cromóforo puede conducir a progresiva degeneración retiniana y producir un fenotipo similar a la amaurosis congénita de Leber (LCA), una condición genética muy poco frecuente que afecta a los niños poco después del nacimiento.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0014] Existe una necesidad en la técnica de un tratamiento efectivo para tratar enfermedades o trastornos oftálmicos que dan como resultado una disfunción oftálmica que incluyen aquellas descritas con anterioridad. En particular, existe una necesidad acuciante de composiciones y métodos para tratar la enfermedad de Stargardt y degeneración macular relacionada con la edad (AMD) sin causar otros efectos colaterales no deseados tales como degeneración retinal progresiva, condiciones tipo LCA, ceguera nocturna o deficiencia sistémica de vitamina A. También existe una necesidad en la técnica de tratamientos

efectivos de otras enfermedades y trastornos oftálmicos que afectan adversamente la retina.

[0015] En una forma de realización es un compuesto de la fórmula (A) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



fórmula (A)

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, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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)-, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, -C(=O)-, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R^5 no sea 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

[0016] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (A), 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;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

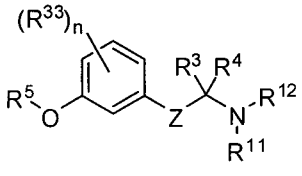
R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0017] En otra forma de realización, es el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (B),



fórmula (B)

en donde

Z es $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$ u $-O-C(R^{31})(R^{32})-$;

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^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^5 es alquilo C_5-C_15 o carbociclialquilo;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

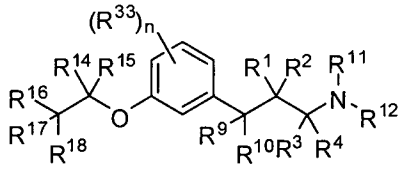
R^6, R^{19}, y R^{34} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[0018] En otra forma de realización, es el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (C),



fórmula (C)

en donde

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^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19} y R^{34} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[0019] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0020] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[0021] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde,

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, $-OR^6$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

[0022] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0023] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0024] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{11} es hidrógeno y R^{12} es $-C(=O)R^{23}$, en donde R^{23} es alquilo.

[0025] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u $-OR^6$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[0026] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde

n es 0;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexilo; y

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0027] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u $-OR^6$;

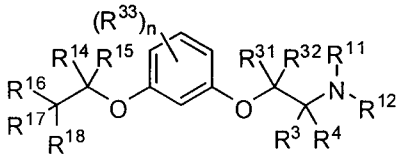
R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_1-C_{13}; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[0028] En una forma de realización adicional, es el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (D),



fórmula (D)

en donde,

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

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

R^{23} está seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0029] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0030] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[0031] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde

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

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

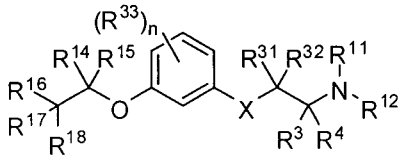
R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[0032] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0033] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de

modo independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[0034] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E),



fórmula (E)

en donde

X es -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -N(R^{30})-, -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(=N-NR^{35})- o -C(=N-OR^{35})-;

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

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o -C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

R^{23} está seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0035] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde n es 0 y cada R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0036] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[0037] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde

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

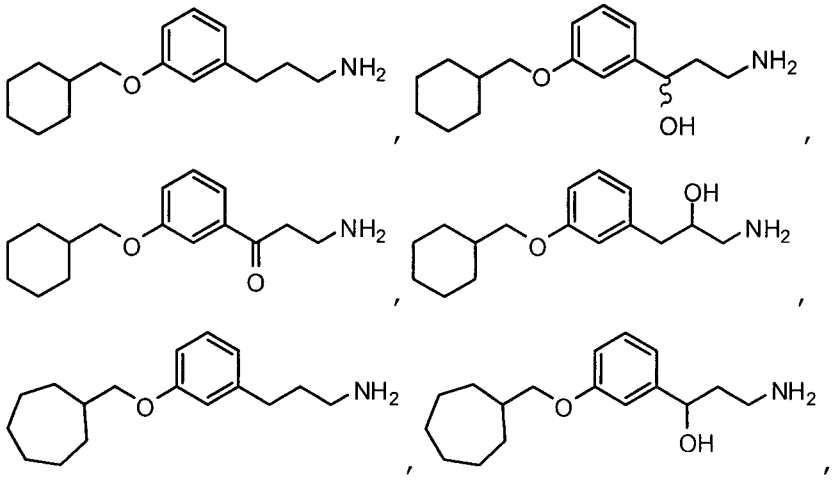
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

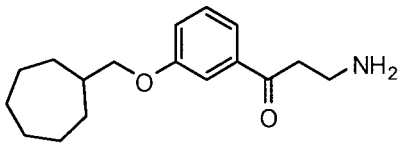
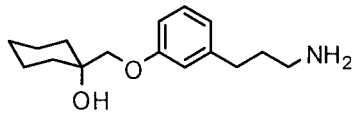
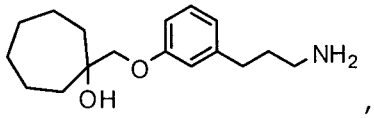
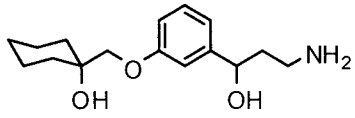
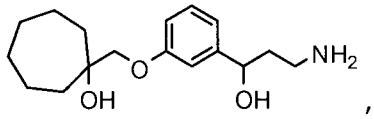
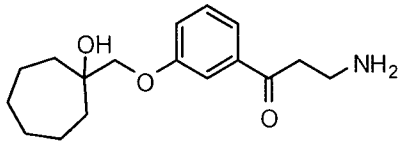
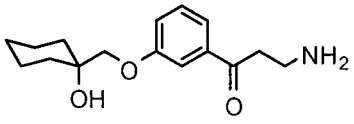
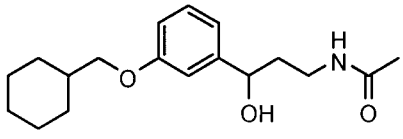
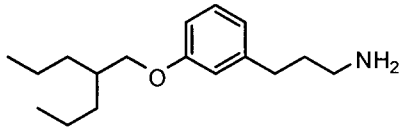
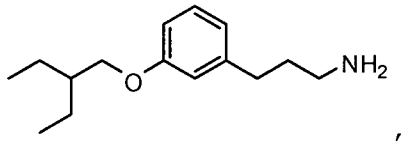
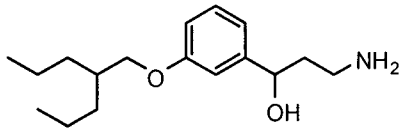
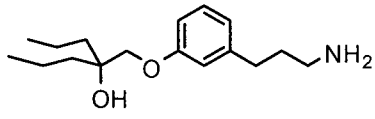
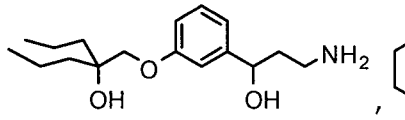
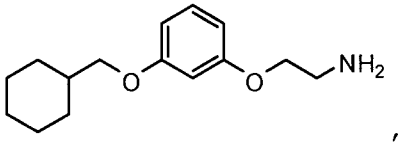
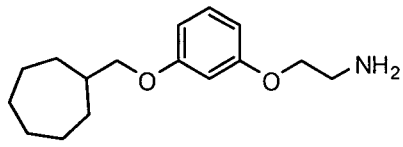
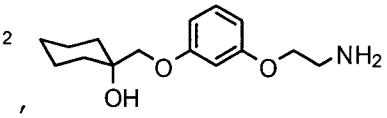
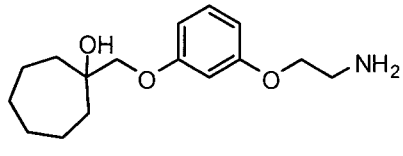
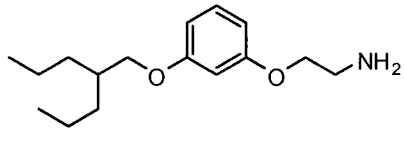
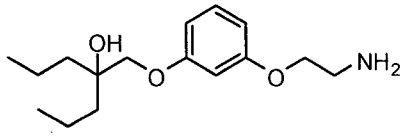
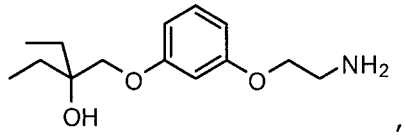
R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

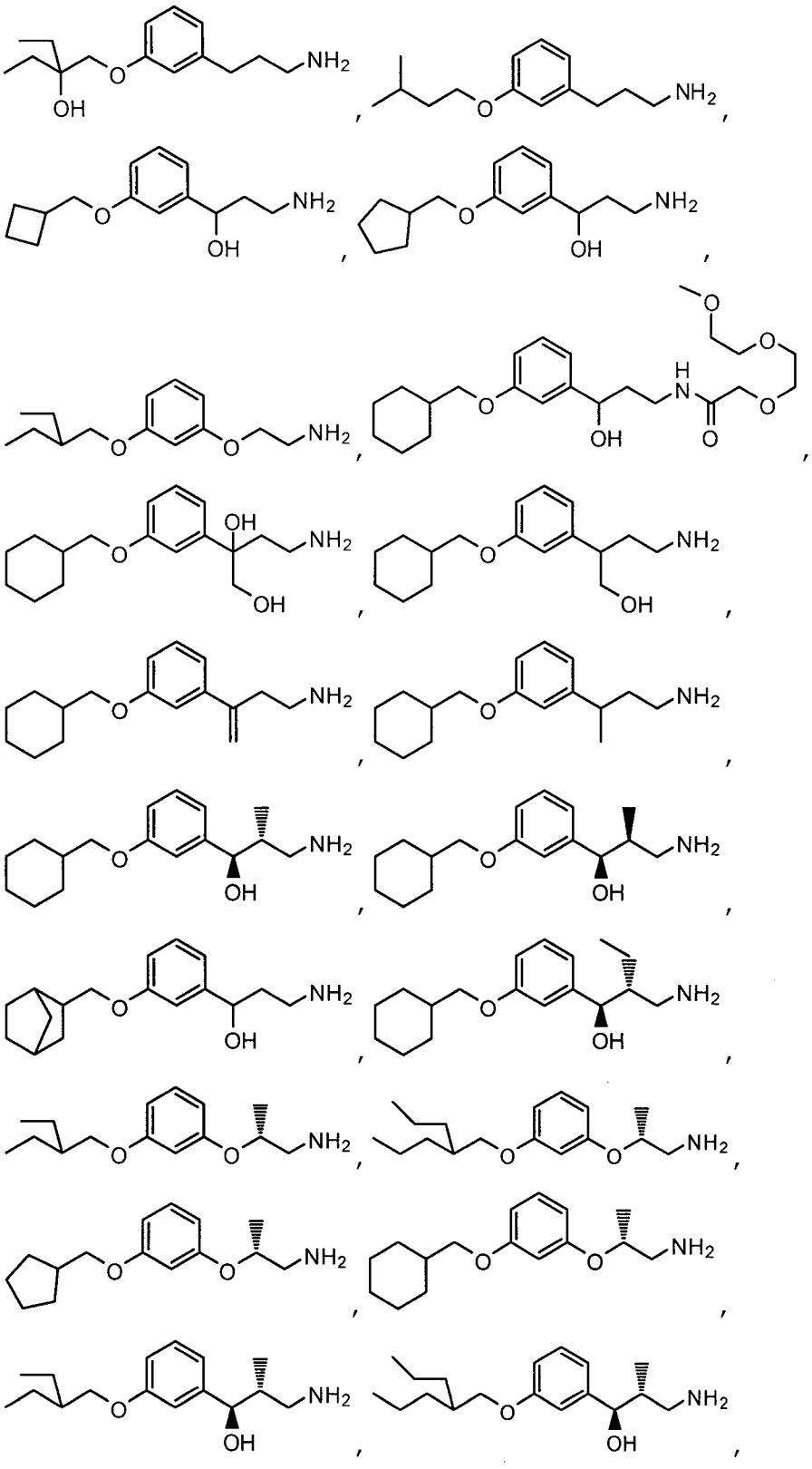
[0038] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

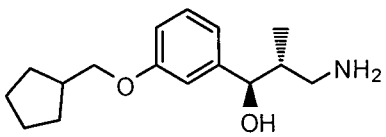
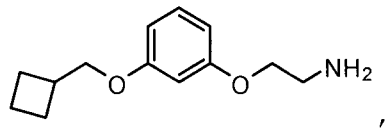
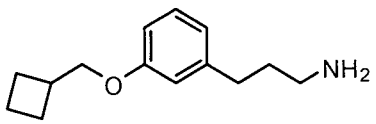
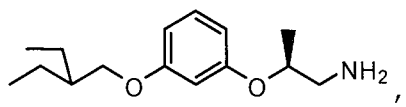
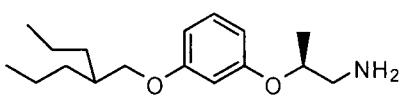
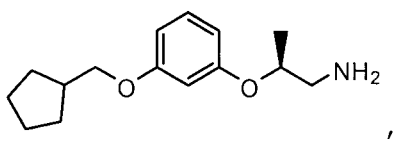
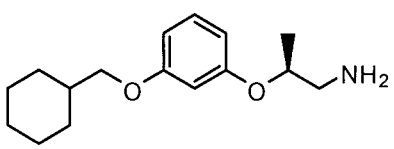
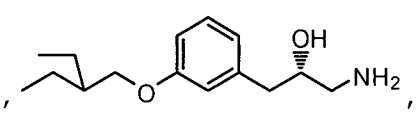
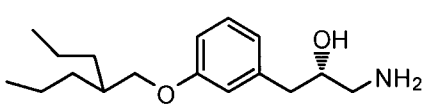
[0039] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde, R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

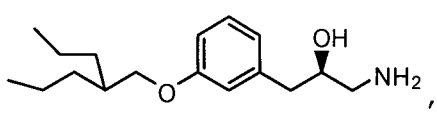
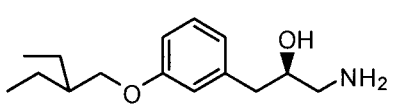
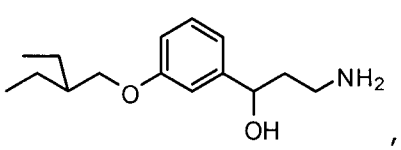
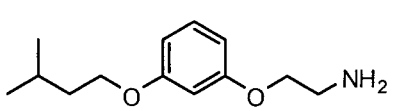
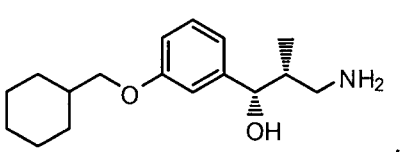
[0040] En una forma de realización adicional, es el compuesto de la fórmula (A), seleccionado del grupo que consiste en:

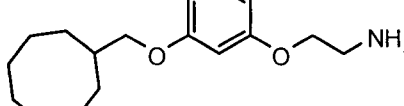
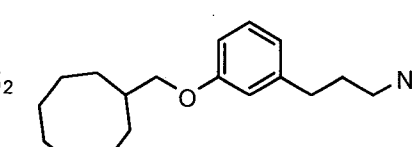
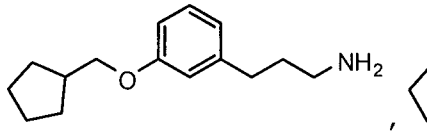
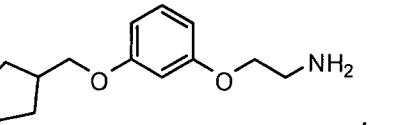
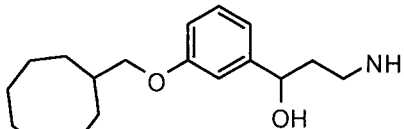
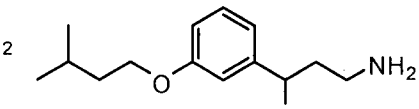


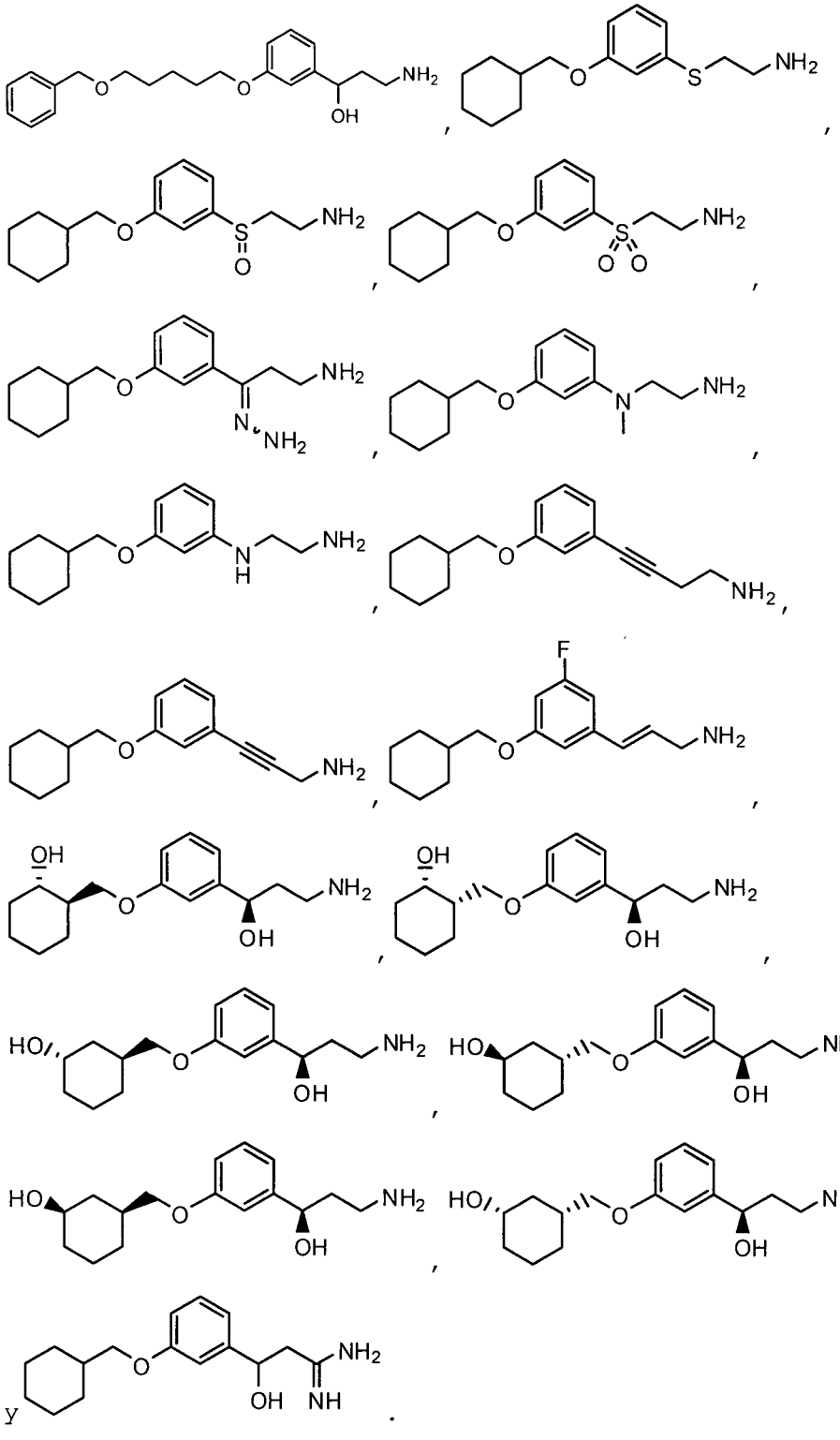























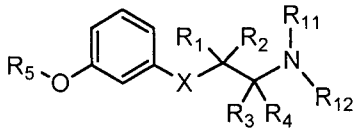









y

[0041] En otras formas más de realización, se provee un compuesto que tiene una estructura de la fórmula (I):

37



fórmula (I)

[0042] como un tautómero o una mezcla de tautómeros o como una de sus sales, hidratos, solvatos, *N*-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables, en donde:

[0043] 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

[0044] R_1 y R_2 forman un oxo;

[0045] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[0046] R_5 es alquilo C_5-C_15 o carbociclilalquilo;

[0047] R_6 es hidrógeno o alquilo;

[0048] R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R_{13}$; o

[0049] R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[0050] X es $-C(R_9)(R_{10})-$ u $-O-$;

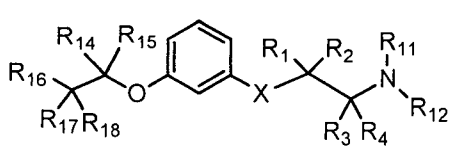
[0051] R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o R_9 y R_{10} forman un oxo;

[0052] R_{11} y R_{12} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R_{13}$; o

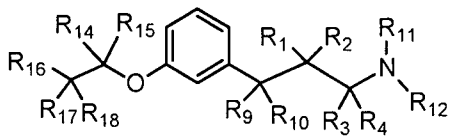
[0053] R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

[0054] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

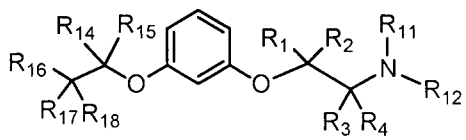
[0055] También se proveen compuestos que tienen estructuras de cualquiera de las fórmulas (II), (IIa) o (IIb):



fórmula (II)



fórmula (IIa)



fórmula (IIb)

[0056] en donde, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17} y R_{18} son como se definen con anterioridad y en la presente (ver descripción detallada).

[0057] En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto revelado en la presente, incluyendo, pero sin limitación, un compuesto de cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), y sus respectivas subestructuras.

[0058] En otra forma de realización, es un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 1 uM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma de realización específica, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 100 nM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 10 nM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde

el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana, 1 mes, 2 meses, 4 meses, 6 meses, 8 meses, 10 meses, 1 año, 2 años, 5 años o más, a temperatura ambiente.

[0059] En una forma de realización adicional, es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, es un compuesto no retinoide, en donde el valor ED50 se mide después de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En una forma de realización adicional, el compuesto es un compuesto de amina unido a alcoxifenilo. En otra forma de realización, el compuesto es un compuesto no retinoide.

[0060] En otra forma de realización, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[0061] En otra forma de realización, la presente invención provee un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto revelado en la presente, incluyendo un compuesto

de cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), y sus respectivas subestructuras. En otra forma de realización, el método da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, el pigmento de lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0062] En otra forma de realización, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de compuestos o la composición farmacéutica descrita en la presente. En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En otra forma de realización, el método da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, el pigmento de lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0063] En formas de realización adicionales, la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de cono-bastones, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos retinales, retinopatía de la premadurez o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía, y un trastorno retinal asociado con sida.

[0064] En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula

fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto descrito en la presente, incluyendo un compuesto de cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), y sus respectivas subestructuras.

[0065] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

[0066] En otra forma de realización, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), y sus respectivas subestructuras, un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, la

composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, reduciendo así la isquemia en el ojo.

[0067] En otra forma de realización, es un método de inhibición de neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (A)-(E), (I), (IIa), (IIb), y sus respectivas subestructuras. En una forma de realización específica, la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

[0068] En otra forma de realización, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de la fórmula (A), un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 1 uM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente o un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, reduciendo así la isquemia en el ojo. En una forma de realización específica es el método en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal. En una determinada forma de realización, la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

[0069] En otra forma de realización, se provee un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa) o (IIb) tal como se describe con anterioridad y en la presente. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno oftálmico es una enfermedad o trastorno retinal. En formas de realización específicas, la enfermedad o trastorno retinal es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En otra forma de realización, la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, y un trastorno retinal asociado con sida. En otra forma de realización más, la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos retinales, retinopatía de la premadurez o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia.

[0070] También se provee un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica descrita en la presente. En una forma de realización, el pigmento de lipofuscina es N-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

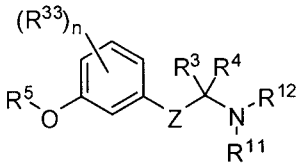
[0071] En otra forma de realización, se provee un método de inhibición de al menos una *trans-cis* isomerasa del ciclo visual

en una célula, en donde el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa) o (IIb) tal como se describe en la presente, inhibiendo así la al menos una *trans-cis* isomerasa del ciclo visual. En una determinada forma de realización, la célula es una célula epitelial de pigmento retinal (RPE).

[0072] También se provee en la presente en otra forma de realización un método de inhibición de al menos una *trans-cis* isomerasa del ciclo visual en un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de cualquiera de las fórmulas (I), (II), (IIa) o (IIb) tal como se describe en la presente. En ciertas formas de realización, el sujeto es un ser humano o es un animal no humano.

[0073] En formas de realización particulares de los métodos descritos con anterioridad y en la presente, se inhibe la acumulación del pigmento de lipofuscina en un ojo del sujeto y en ciertas formas de realización particulares, el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E). En otras determinadas formas de realización, se inhibe la degeneración de una célula retinal. En una forma de realización específica, la célula retinal es una célula neuronal retinal, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora, una célula de amacrina, una célula horizontal, una célula ganglionar o una célula bipolar. En otra forma de realización específica, la célula retinal es una célula epitelial de pigmento retinal (RPE).

[0074] 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:



fórmula (A)

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, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, -

OR^{19}, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R^5 no esa 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

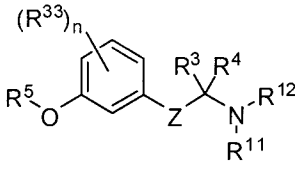
[0075] En una forma de realización adicional, es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, es el compuesto no retinoide en donde el valor ED_{50} se mide después de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En otra forma de realización, es

el compuesto no retinoide, en donde el compuesto no retinoide es un compuesto de alcoxilo. En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente.

[0076] En una forma de realización adicional, es un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 1 µM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 0,1 µM o menos. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 0,01 µM o menos. En otra forma de realización, el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol es un compuesto no retinoide. En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto que inhibe la

producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

[0077] En una forma de realización adicional, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de un compuesto de la fórmula (F) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



fórmula (F)

en donde,

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ 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, alquenilo, 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_1-C_15, carbociclialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0078] En una forma de realización adicional, es un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto de la fórmula (F). En otra forma de realización, es el método que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, es el método que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0079] En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0080] En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de cono-bastones, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos retinales, retinopatía de la premadurez o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria,

distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía, y un trastorno retinal asociado con sida. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[0081] En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F). En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

[0082] En otra forma de realización, es un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F). En otra forma de realización, es un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la

retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

[0083] En otra forma de realización, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (F).

[0084] En una forma de realización adicional, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es el método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto, en donde la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, reduciendo así la isquemia en el ojo.

[0085] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de neovascularización en

la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es el método de inhibición de neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto, en donde la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

[0086] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F). En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

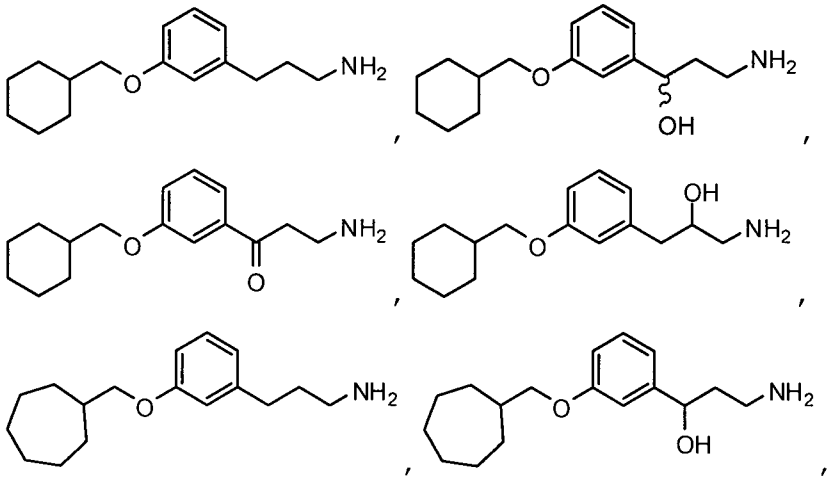
[0087] En otra forma de realización, es el método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal. En otra forma de realización, es el método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

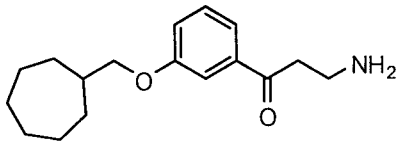
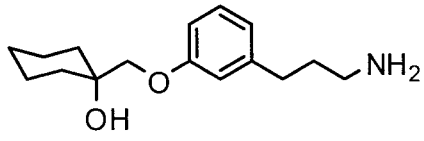
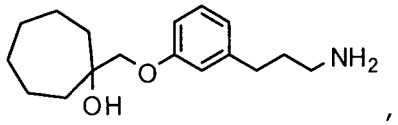
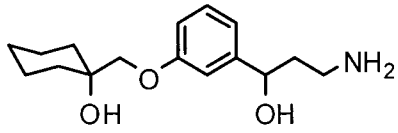
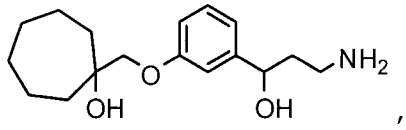
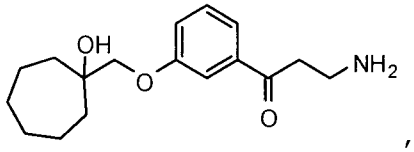
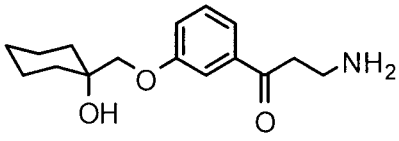
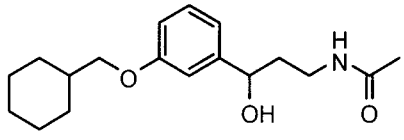
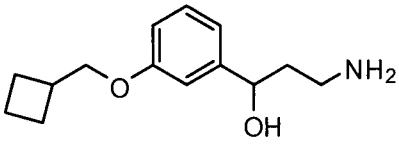
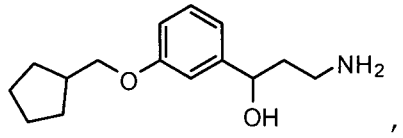
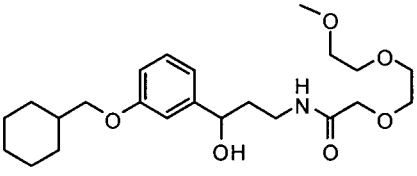
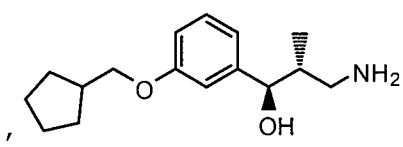
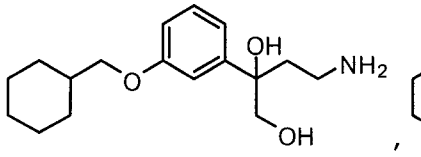
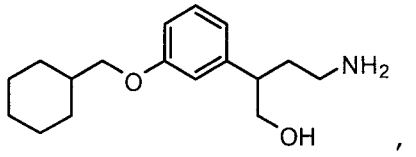
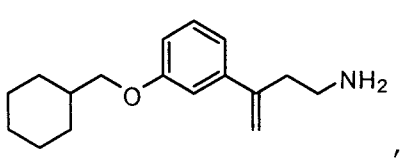
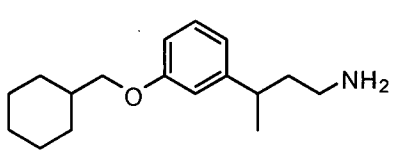
[0088] En otra forma de realización, es un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (F). En una forma 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).

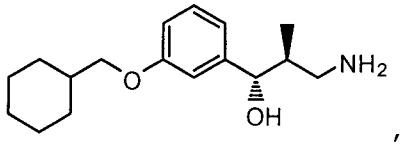
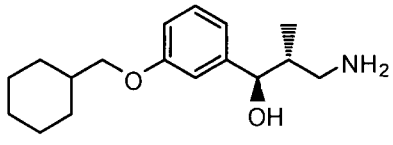
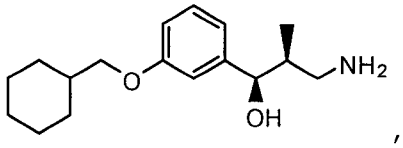
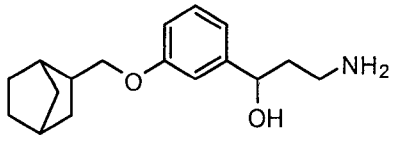
[0089] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe 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 que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe 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).

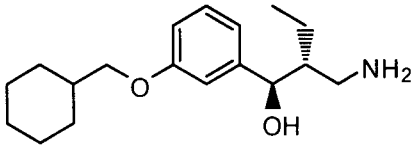
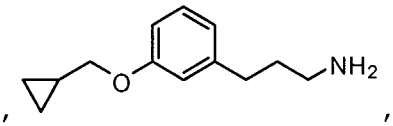
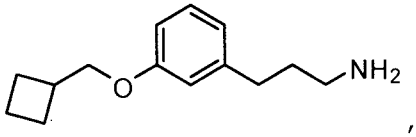
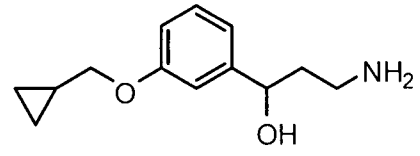
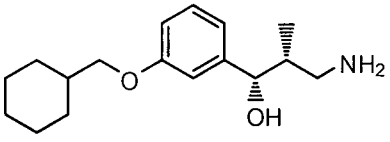
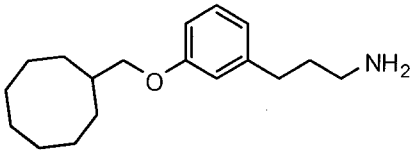
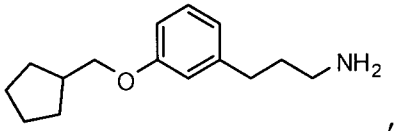
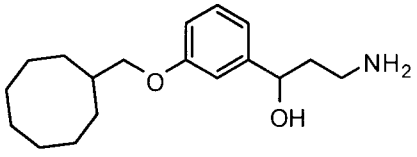
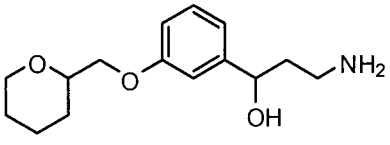
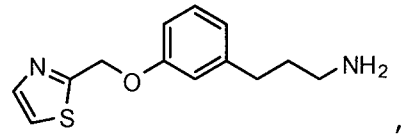
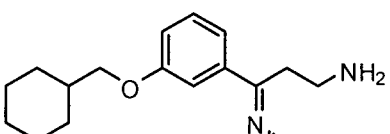
[0090] En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de un compuesto de la fórmula (F), en donde el compuesto de la fórmula (F) está seleccionado del grupo que consiste en:

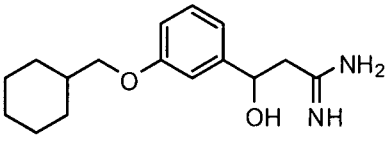
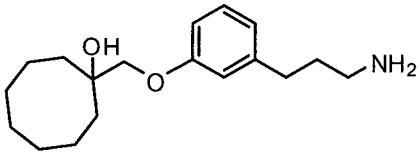
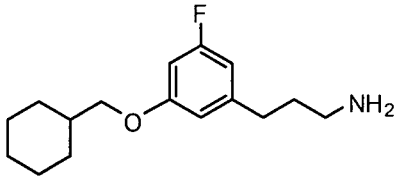
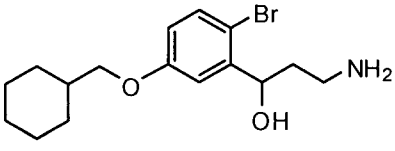
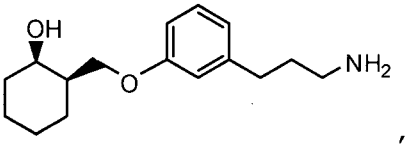
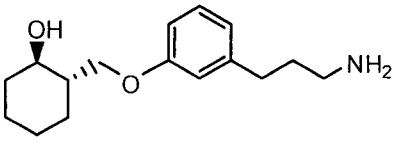
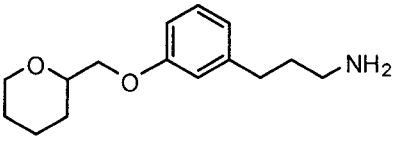


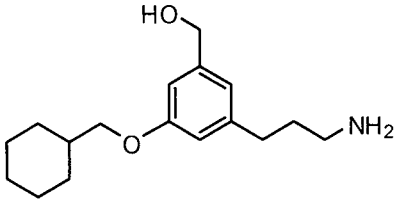
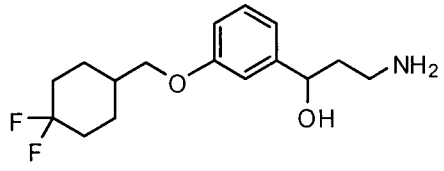
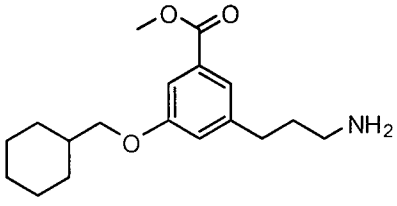
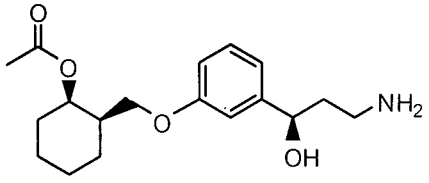
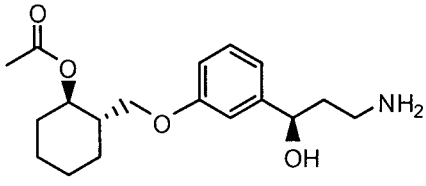
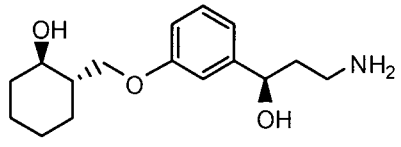
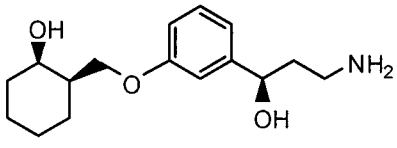
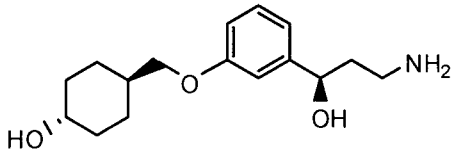
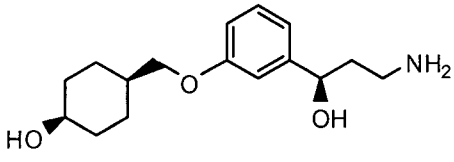
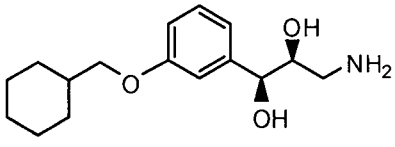
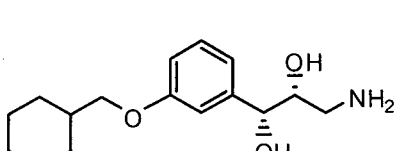
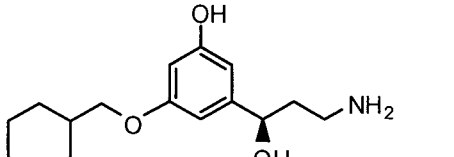

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

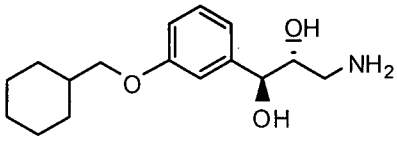
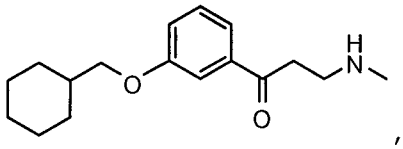
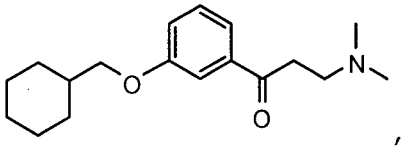
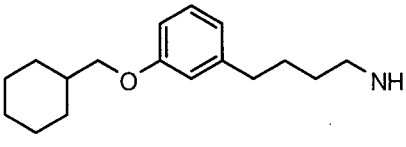
,

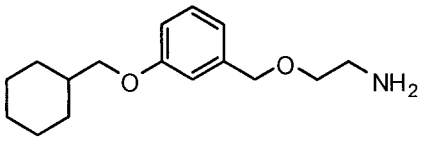
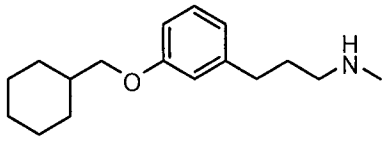
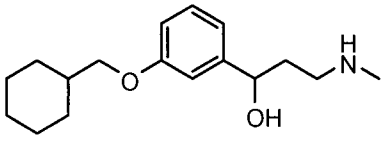
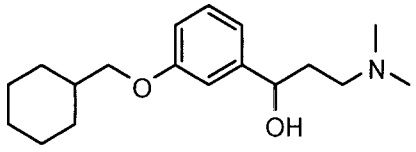
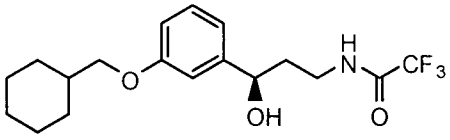
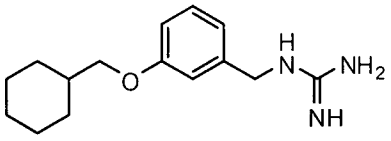
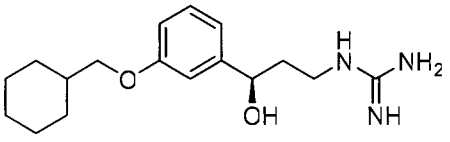
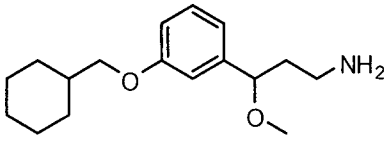
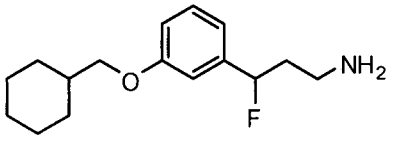
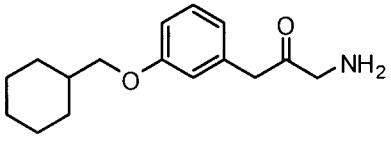
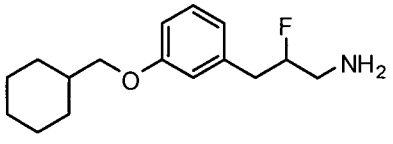
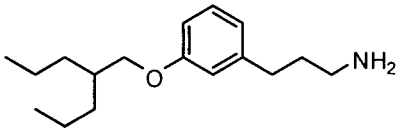
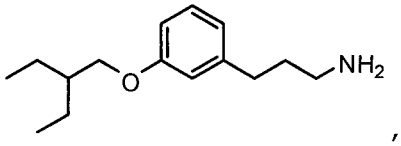
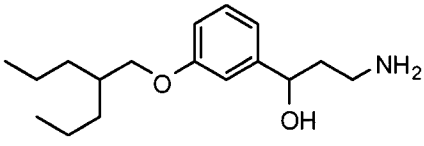
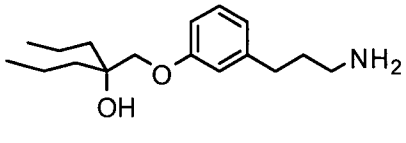
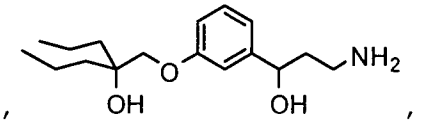
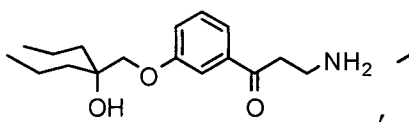
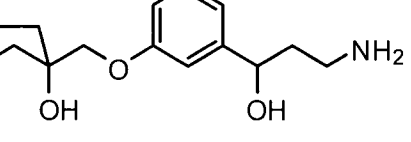
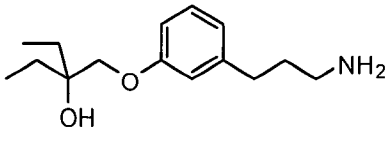
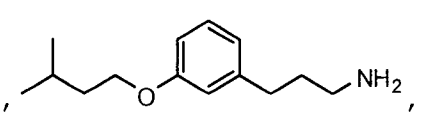
,

,

,

,

,

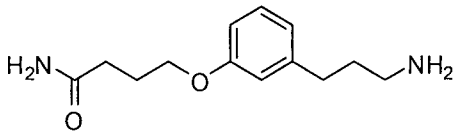
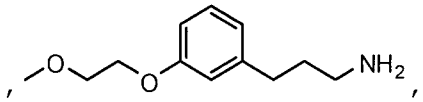
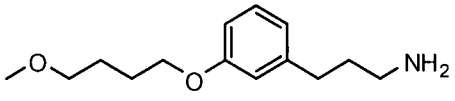
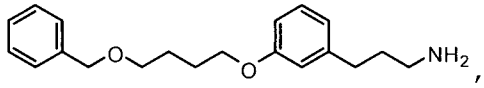
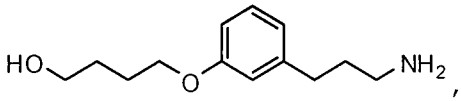
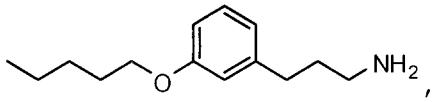
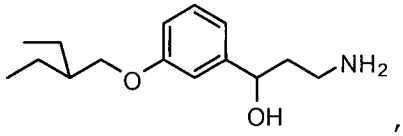
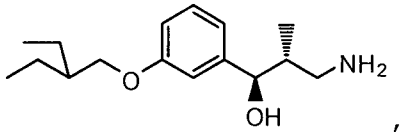
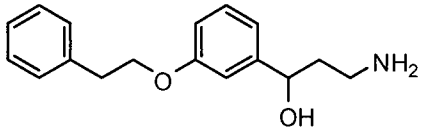
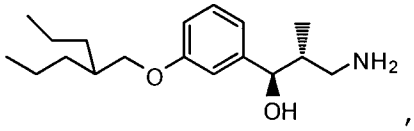
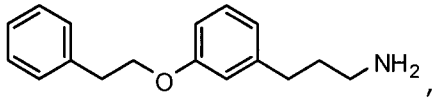
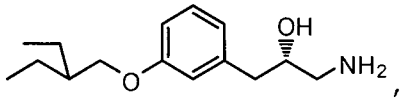
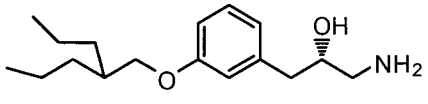
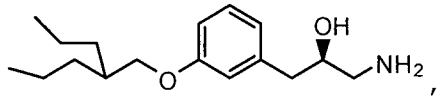
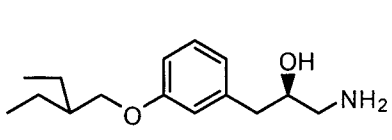
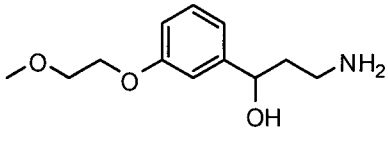
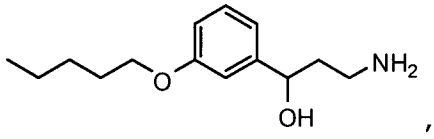
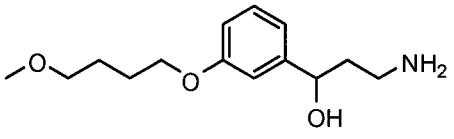
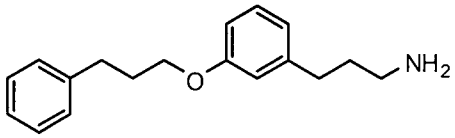
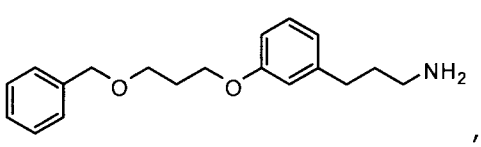
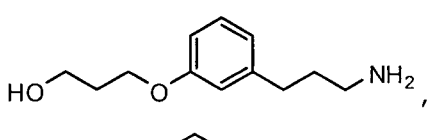
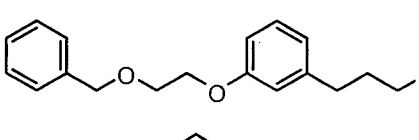
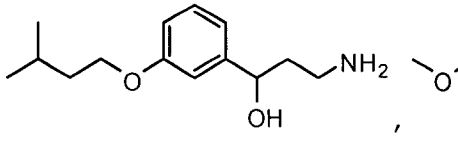
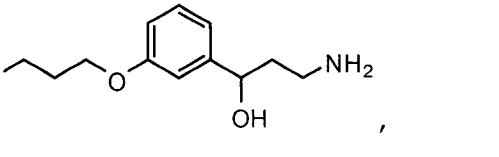













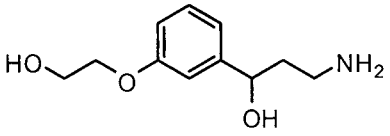
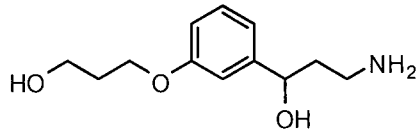
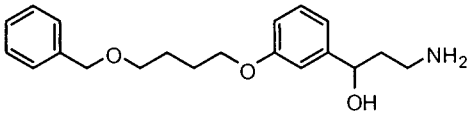
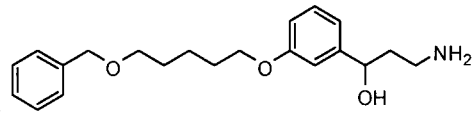
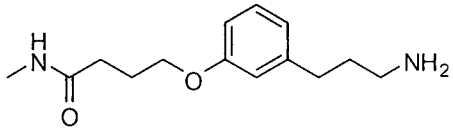
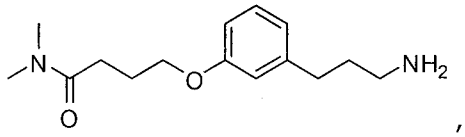
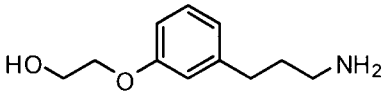
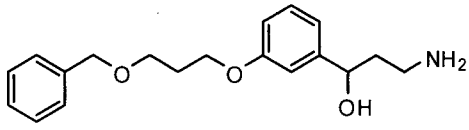
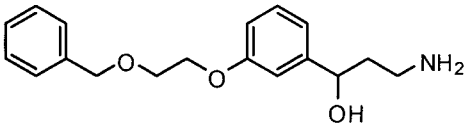
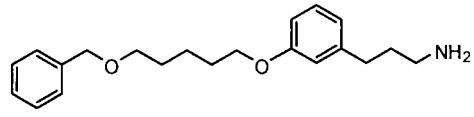
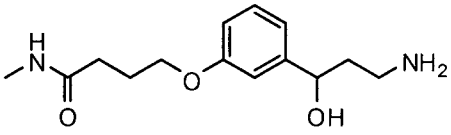
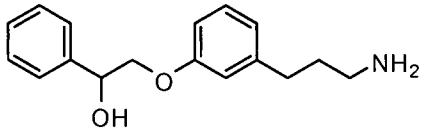
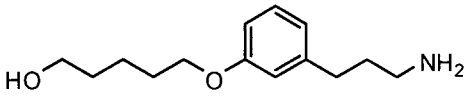
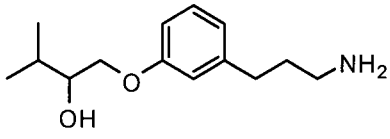
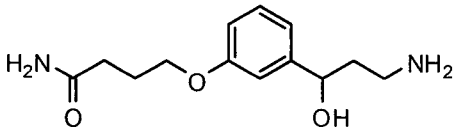
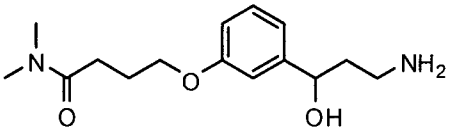
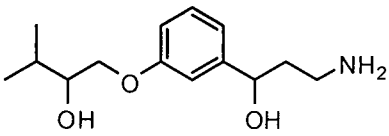
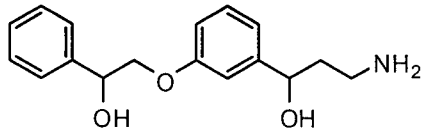
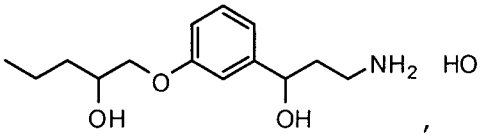
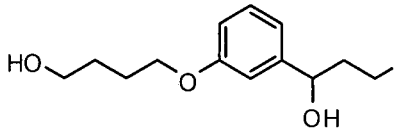
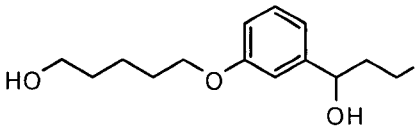
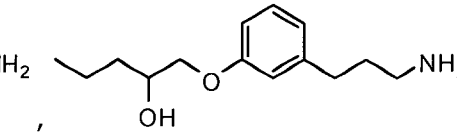






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

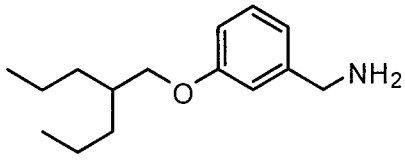
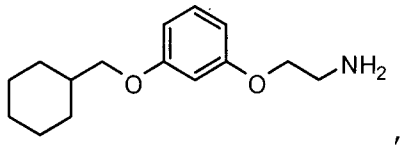
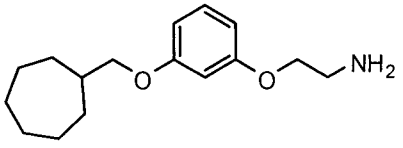
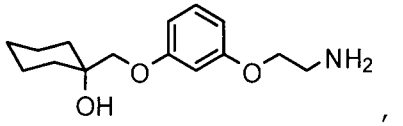
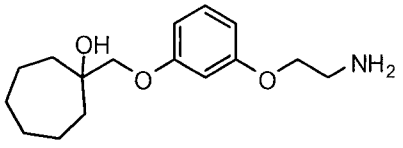
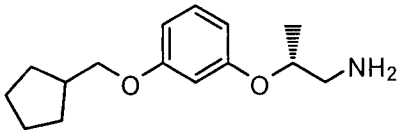
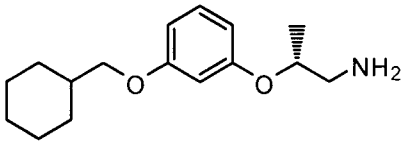
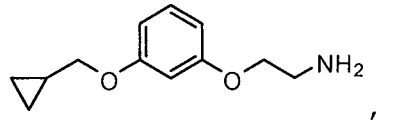
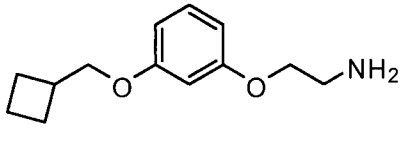
,

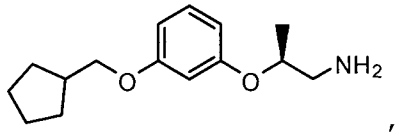
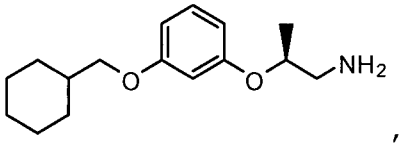

























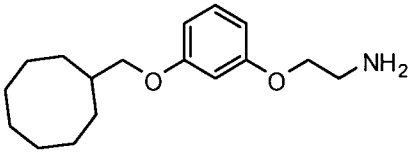

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

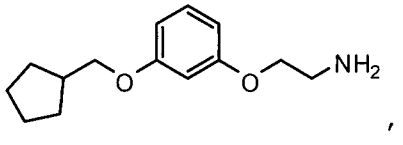
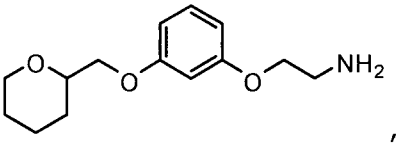
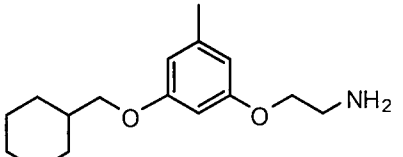
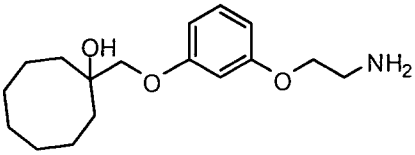
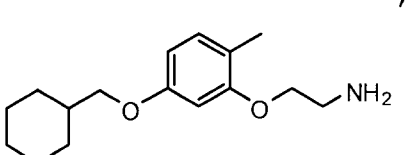
,

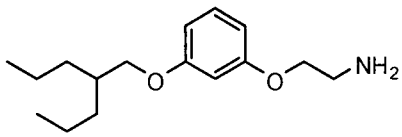
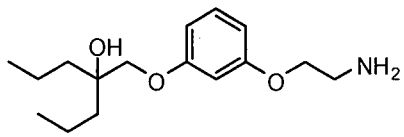
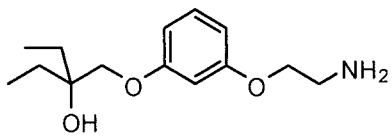
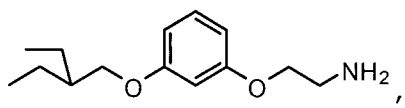
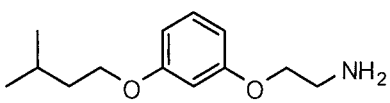
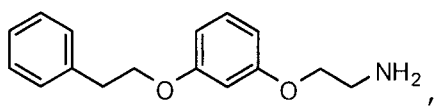
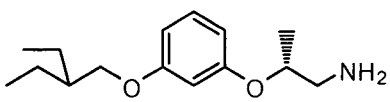
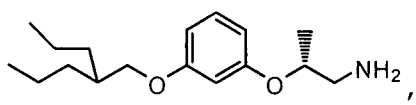
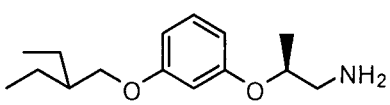
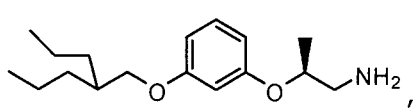
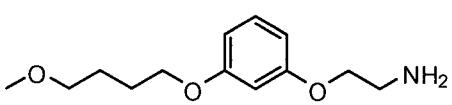
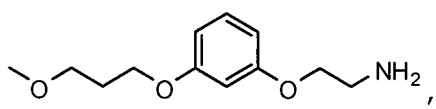
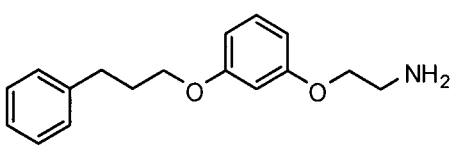
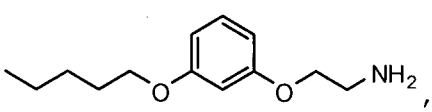
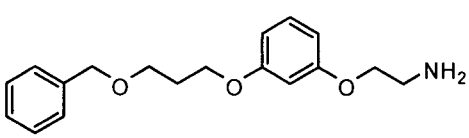
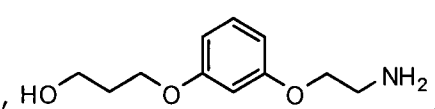
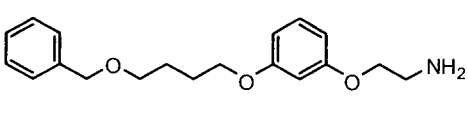
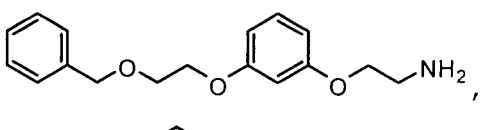
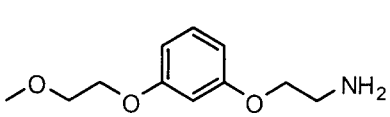
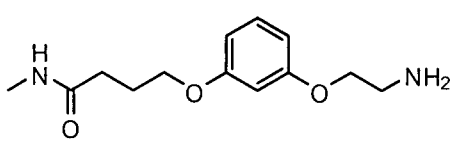
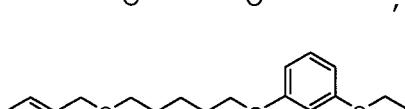
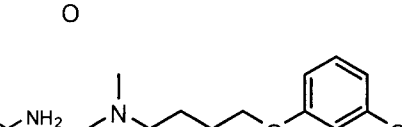
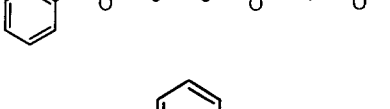
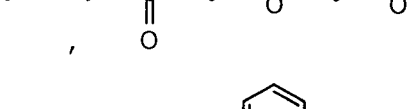
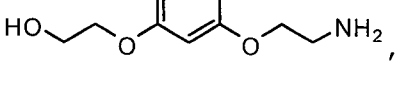
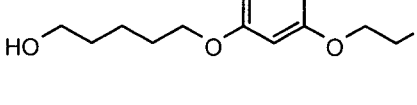
,



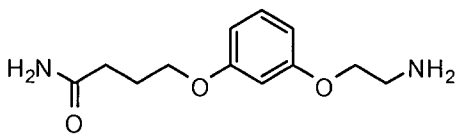
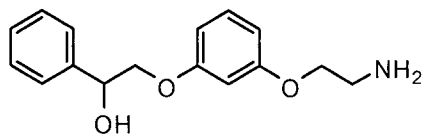
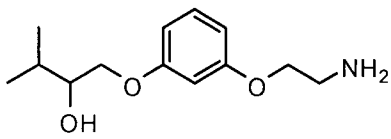
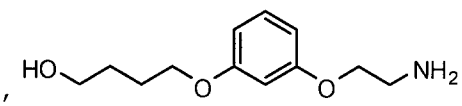
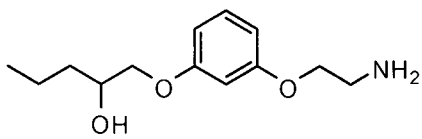
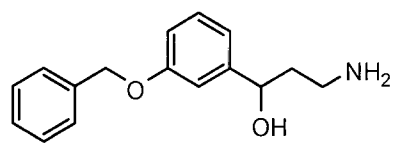
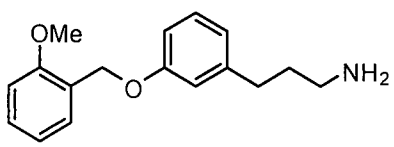
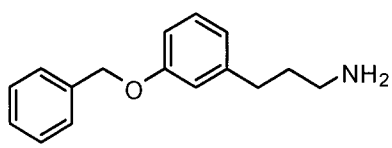
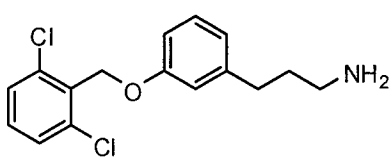
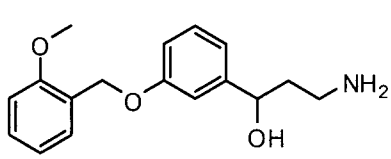
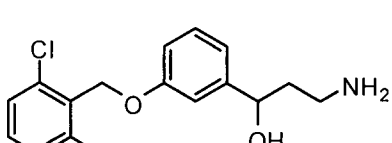
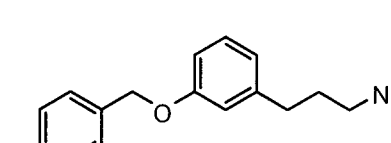
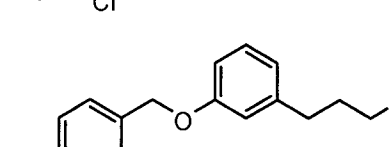
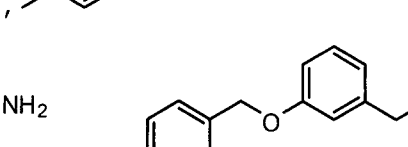
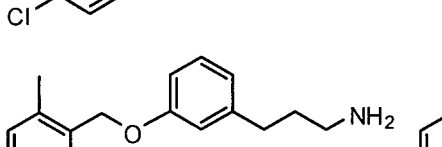
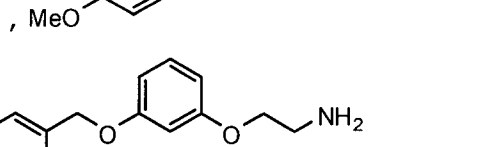
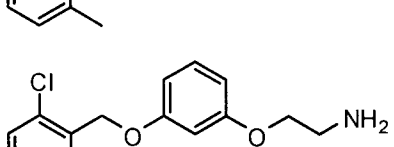
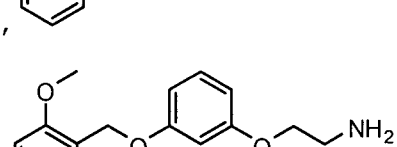
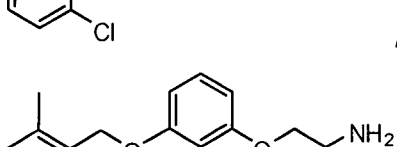
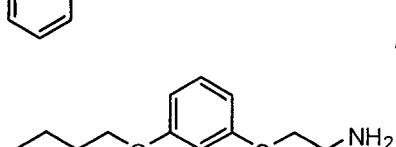
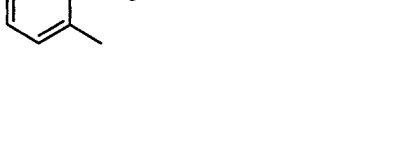

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

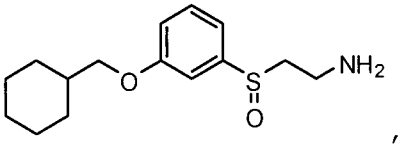
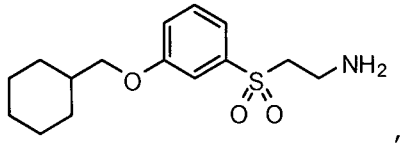
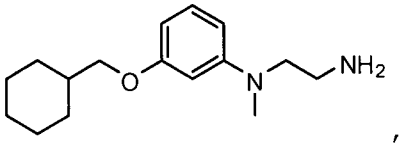
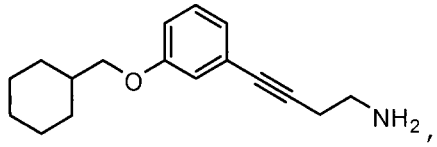
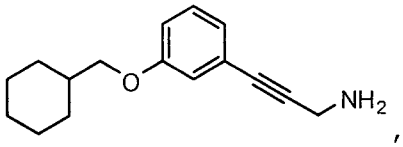
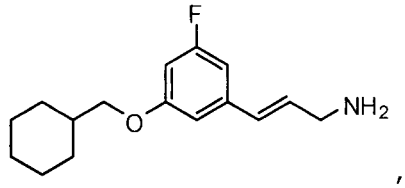
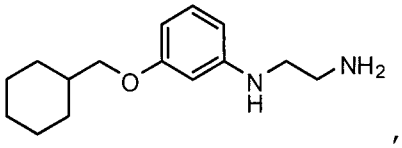
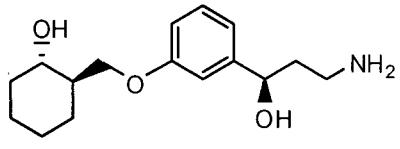
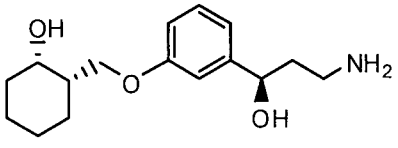
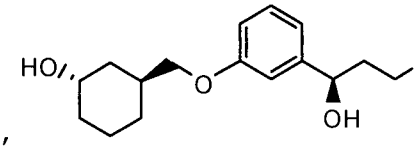
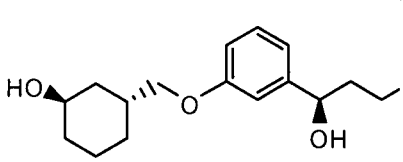
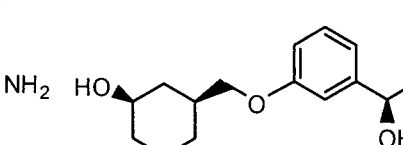
,

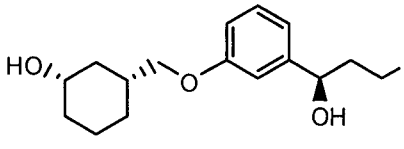
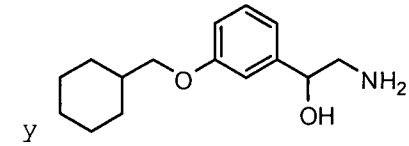
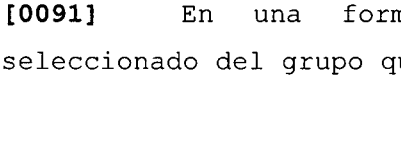
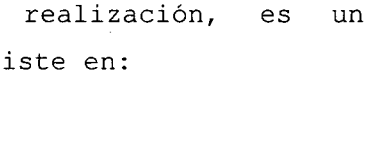
,

,

,

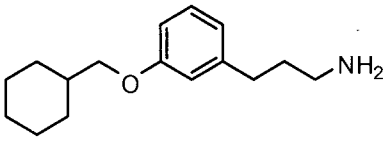
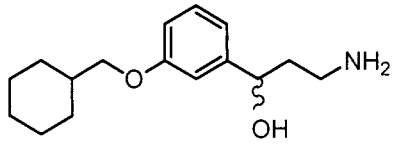
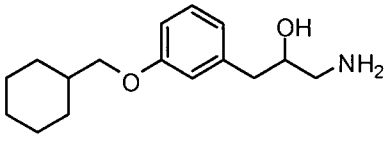
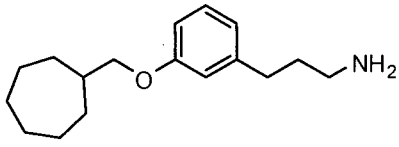
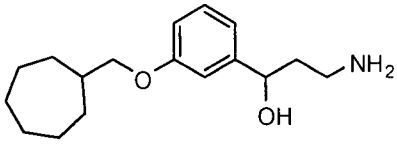
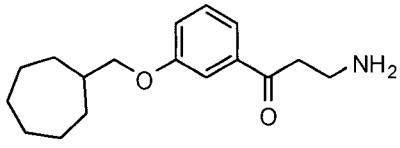
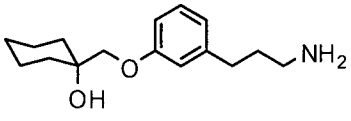
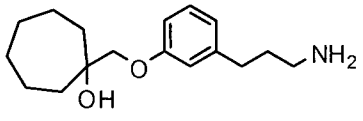
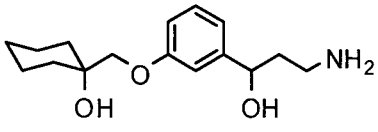
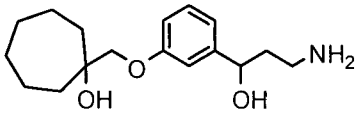
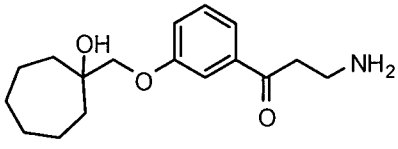
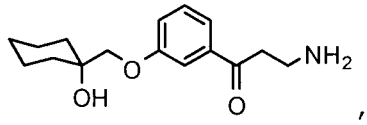
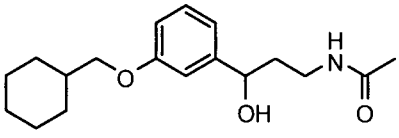
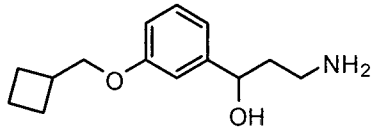
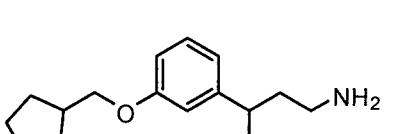
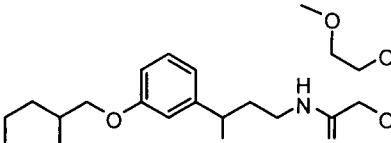






















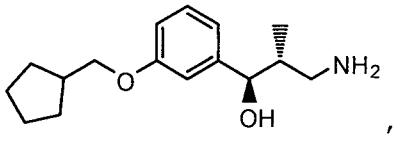
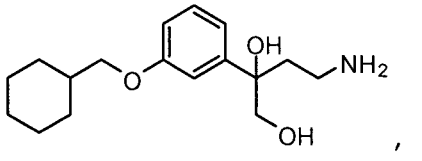
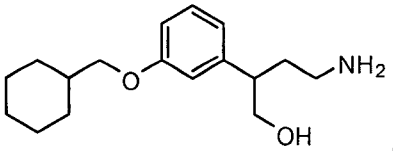
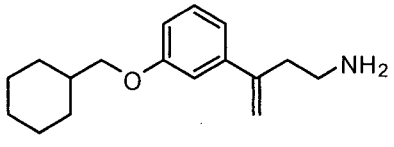



, y

.

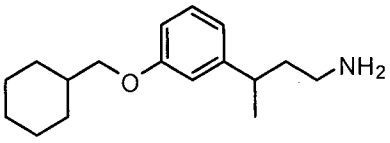
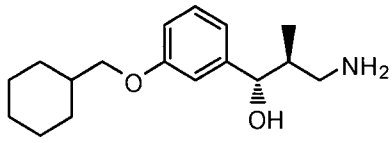
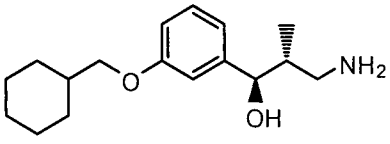
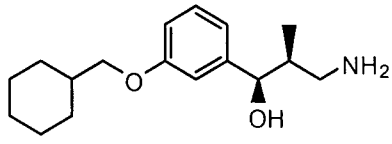
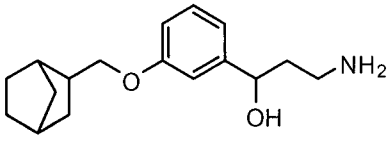
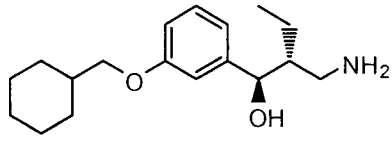
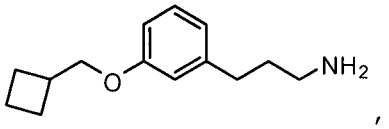
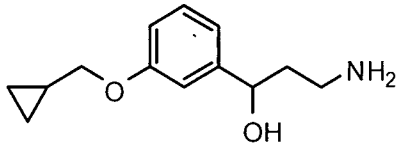
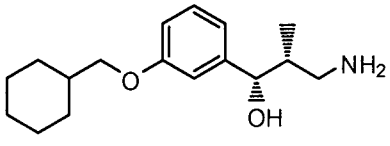
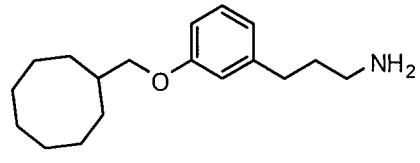
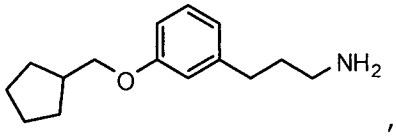
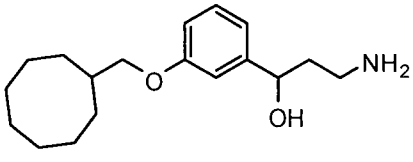
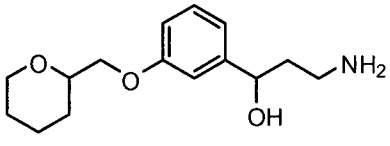
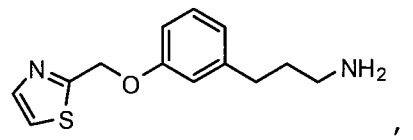
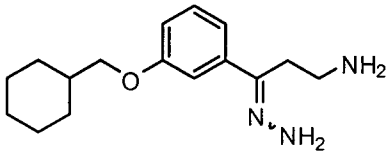
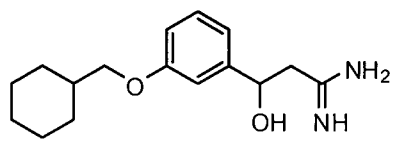
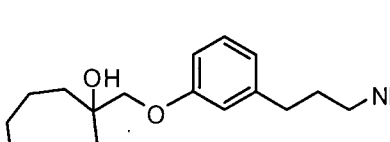
[0091] En una forma de realización, es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

65

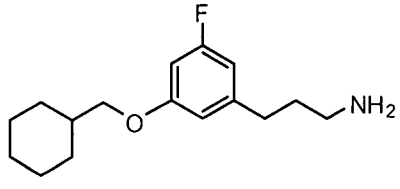

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

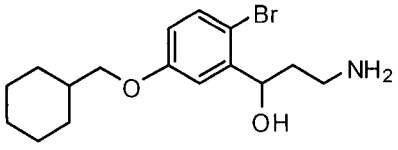
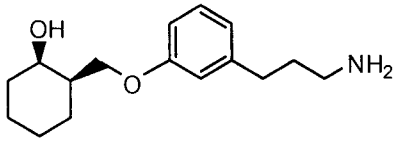
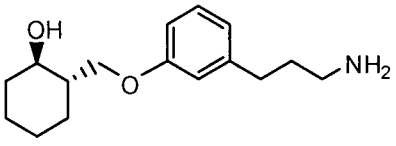
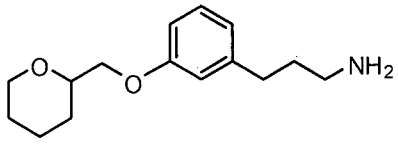
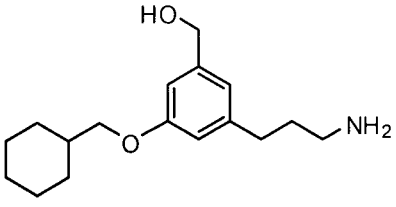
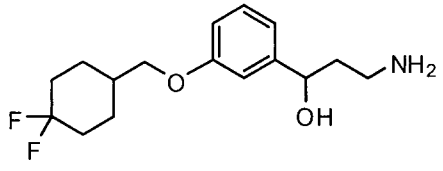
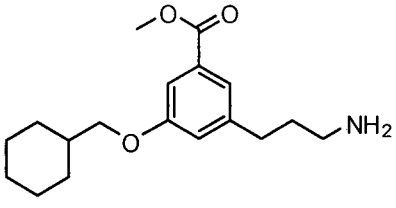
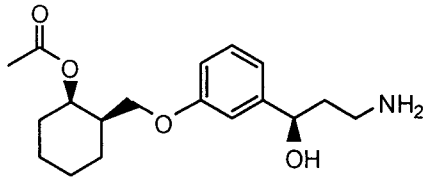
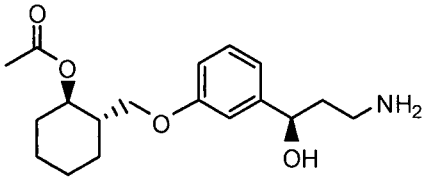
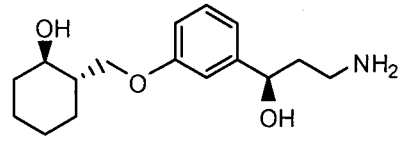
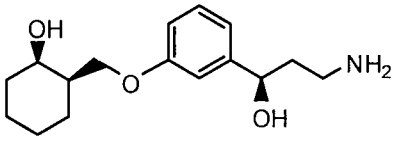
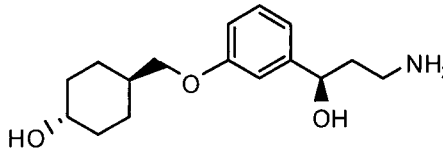
,

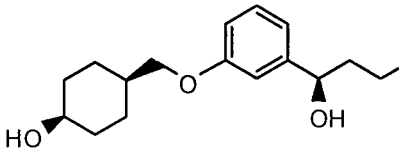
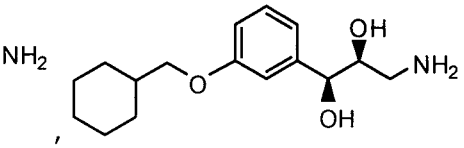
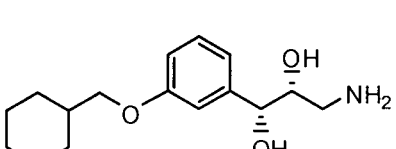
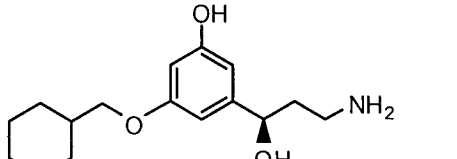
,

,

,

,

,

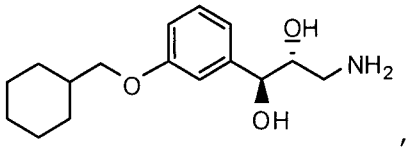
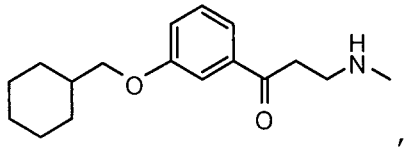
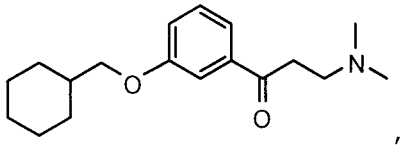
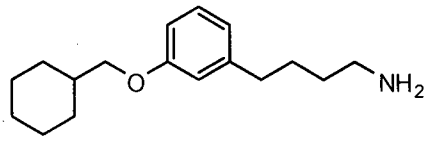
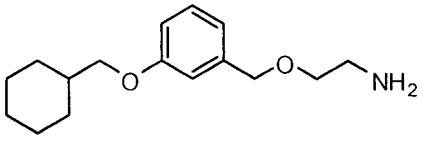
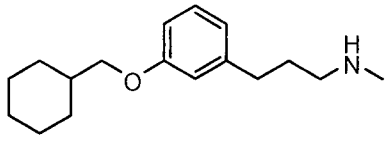
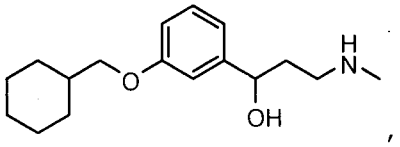
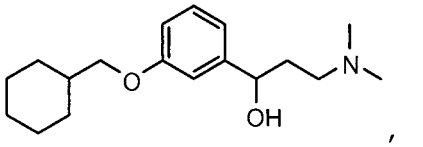


















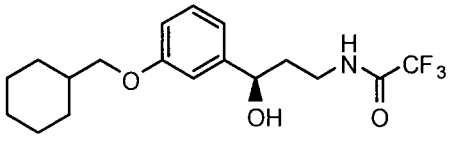
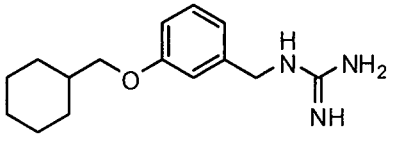


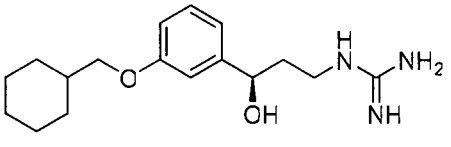
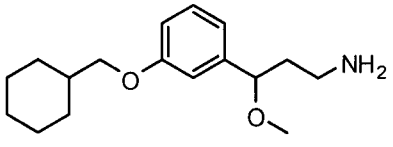



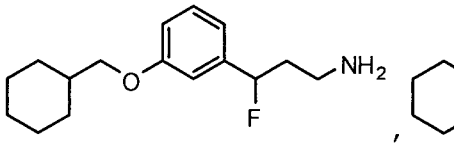
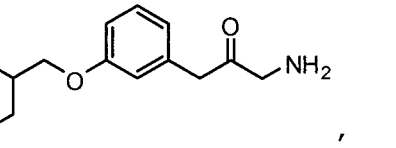













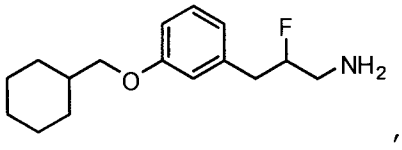
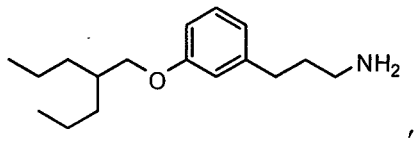





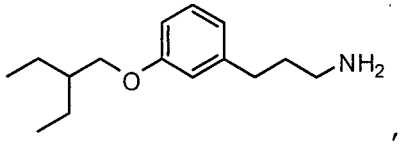
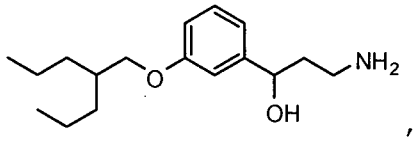









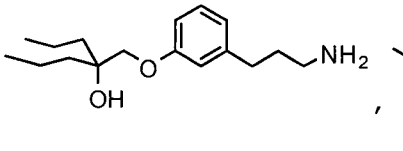
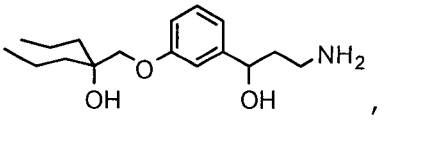



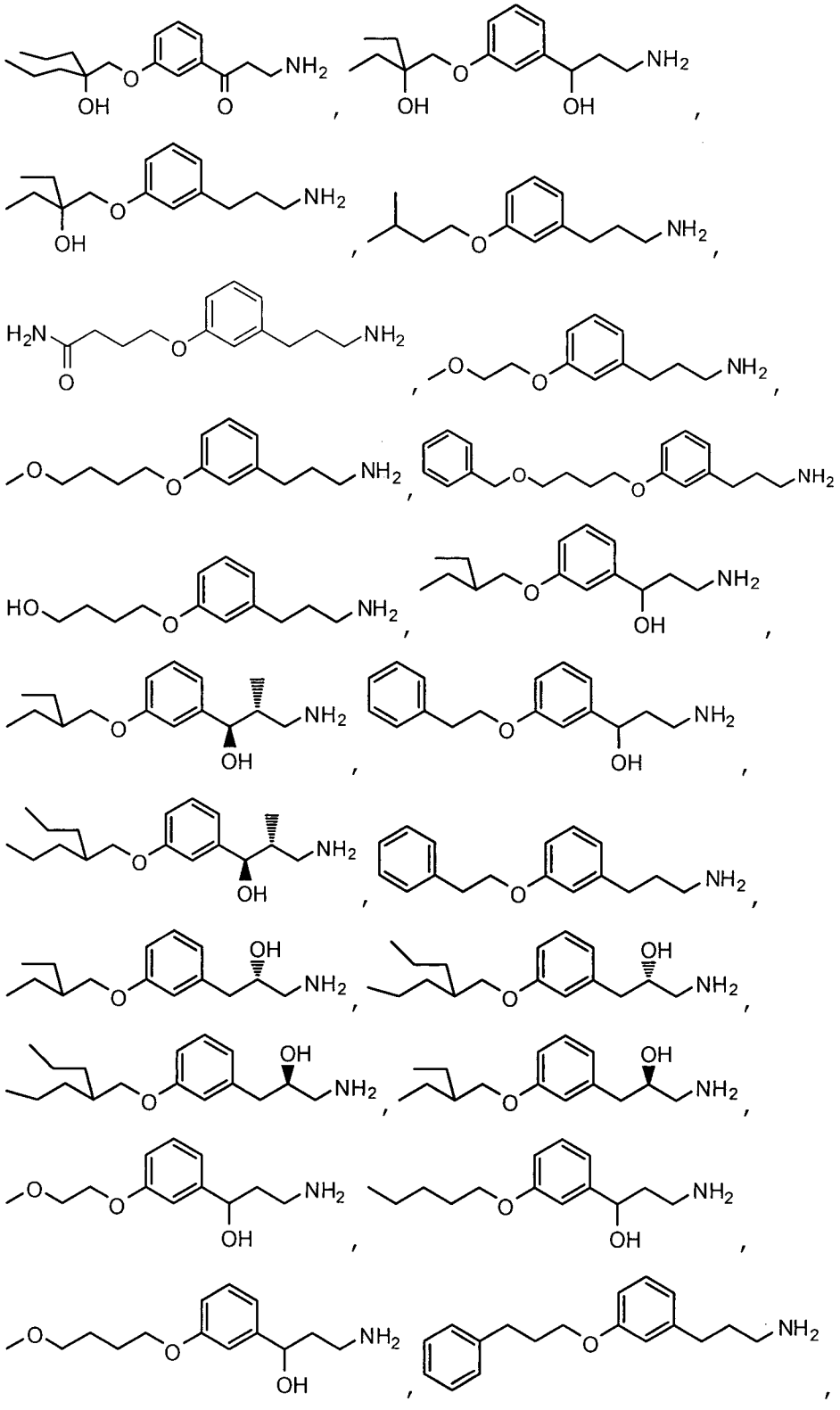



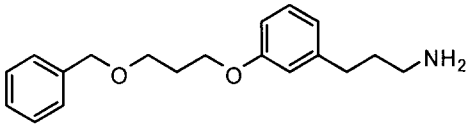
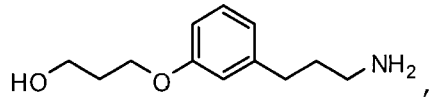
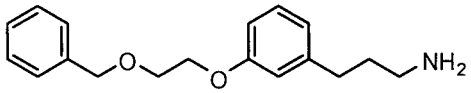
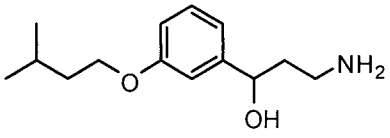
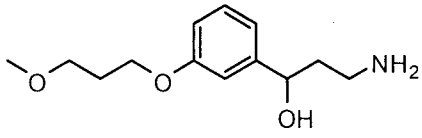
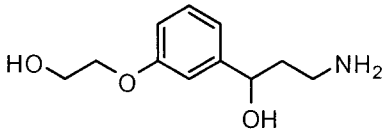
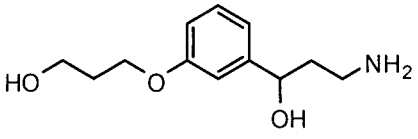
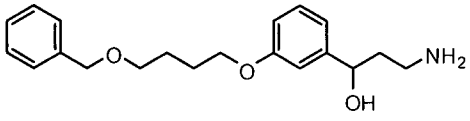
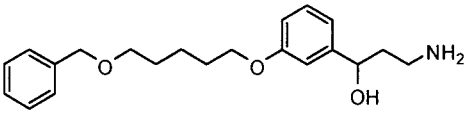
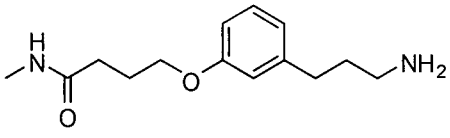
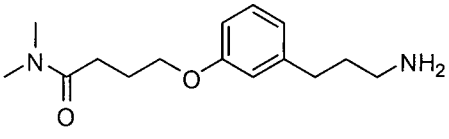
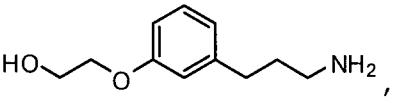
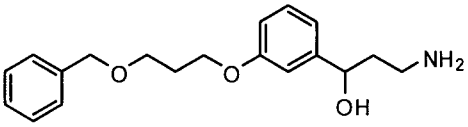
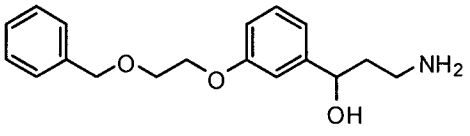
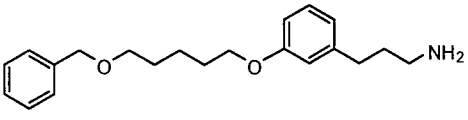
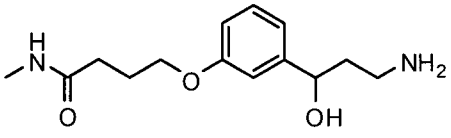
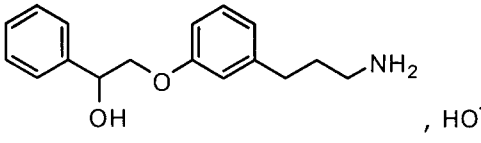



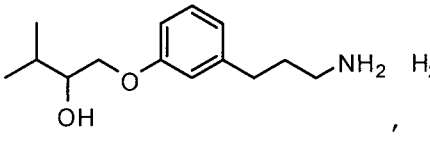
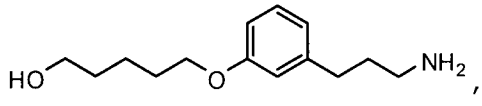



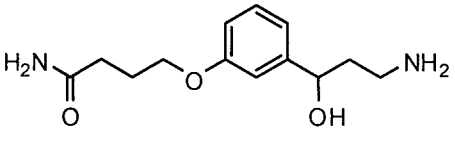
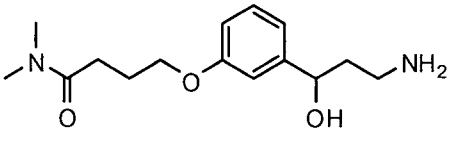
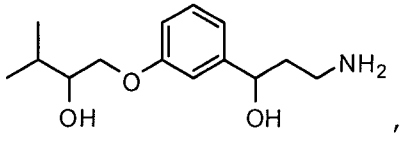



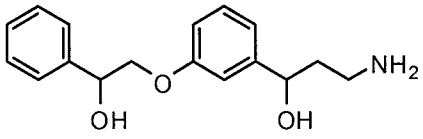
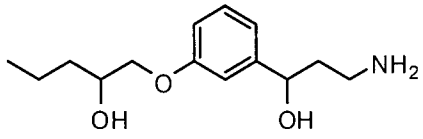
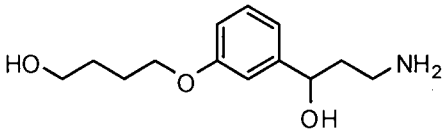
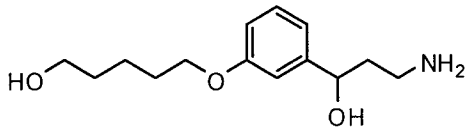
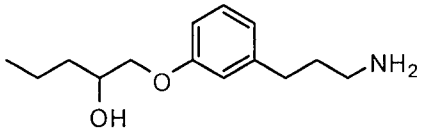
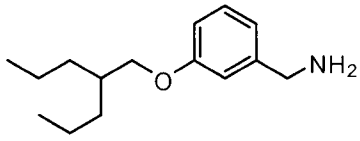
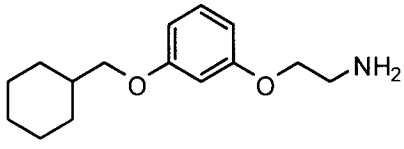
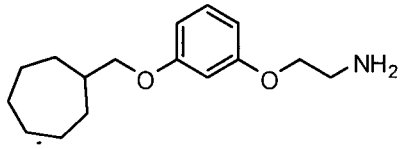
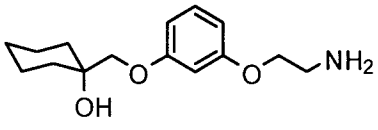
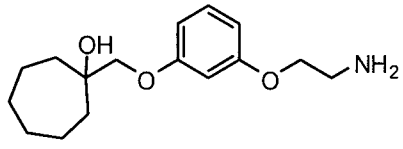
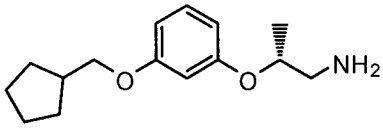
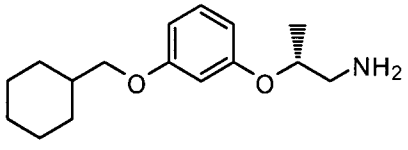
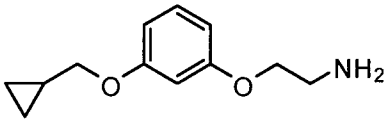
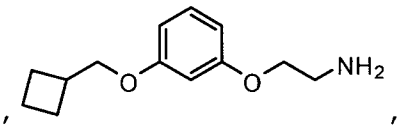
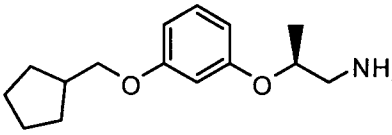
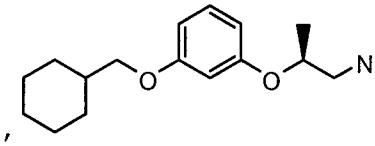
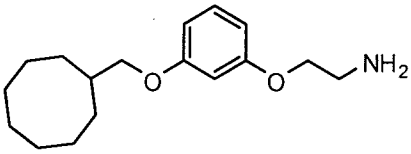
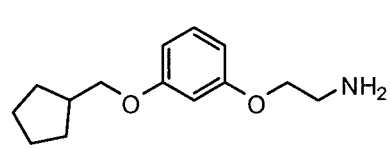
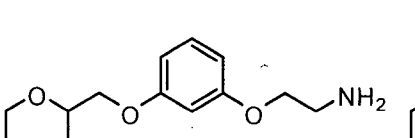
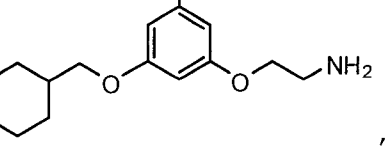



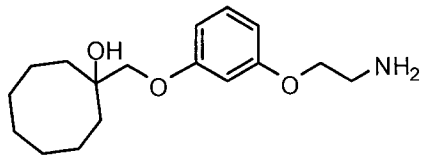
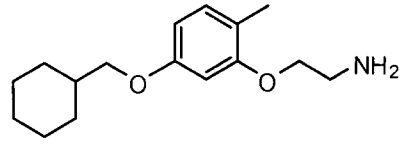
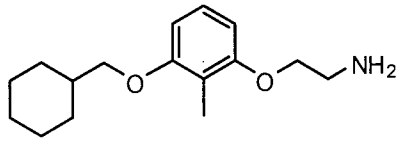
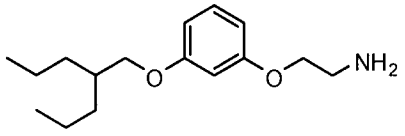
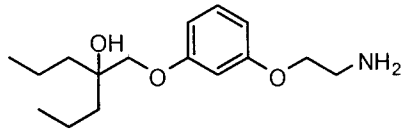
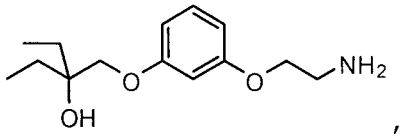
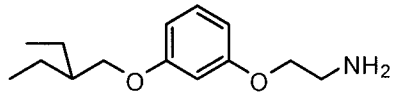
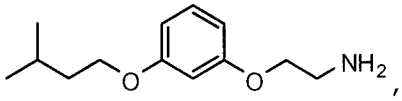
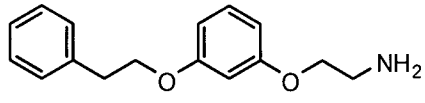
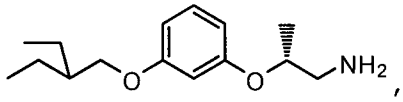
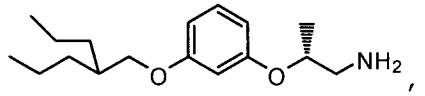
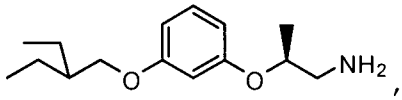
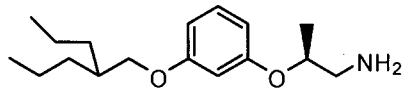
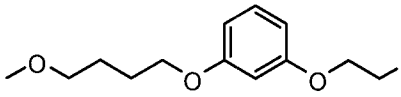
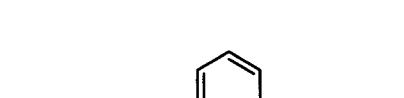
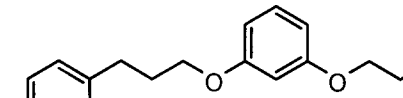
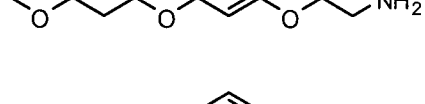


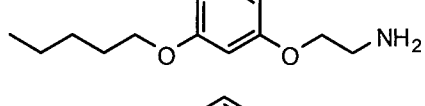
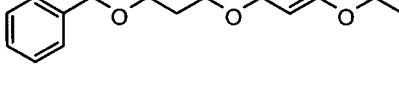
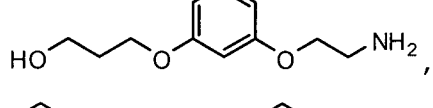
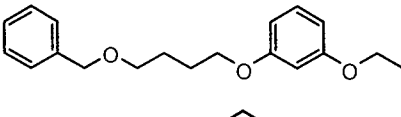
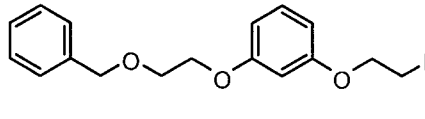
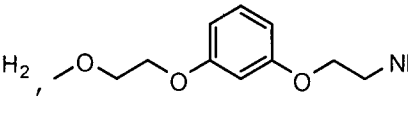
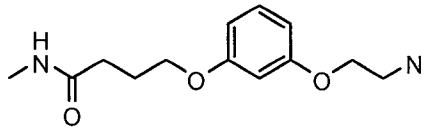
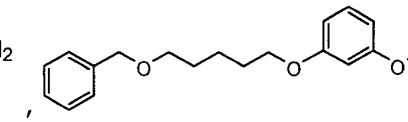


















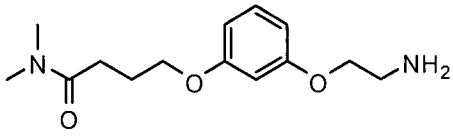
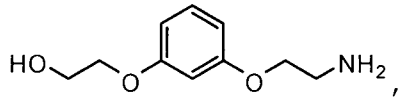
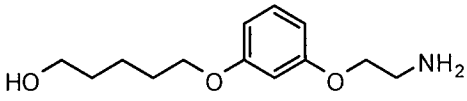
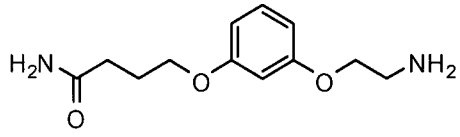
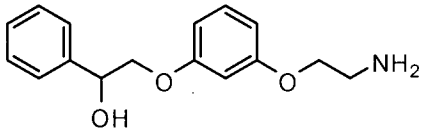
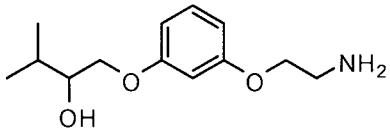
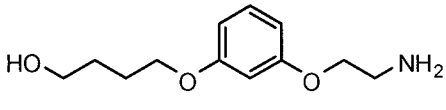
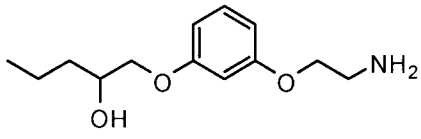
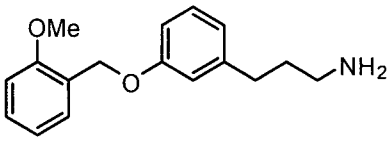
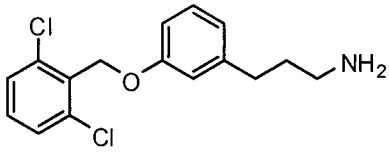
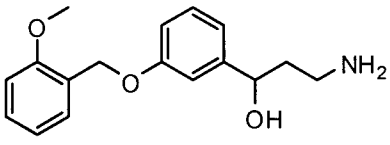
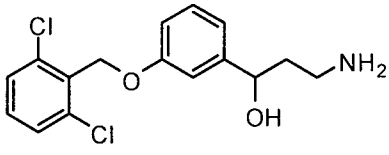
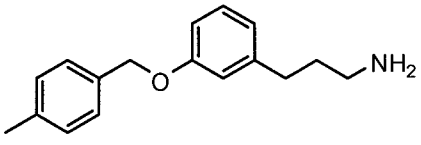
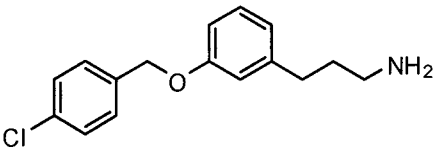
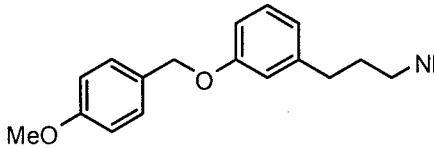
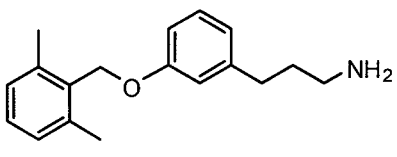
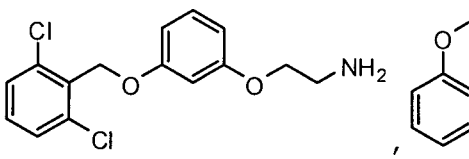
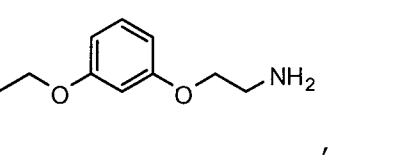
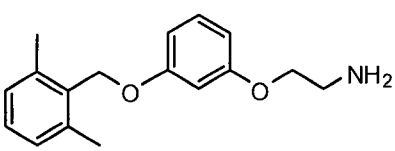
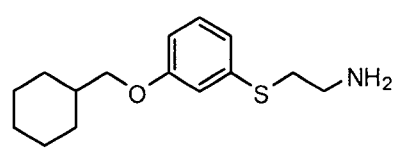



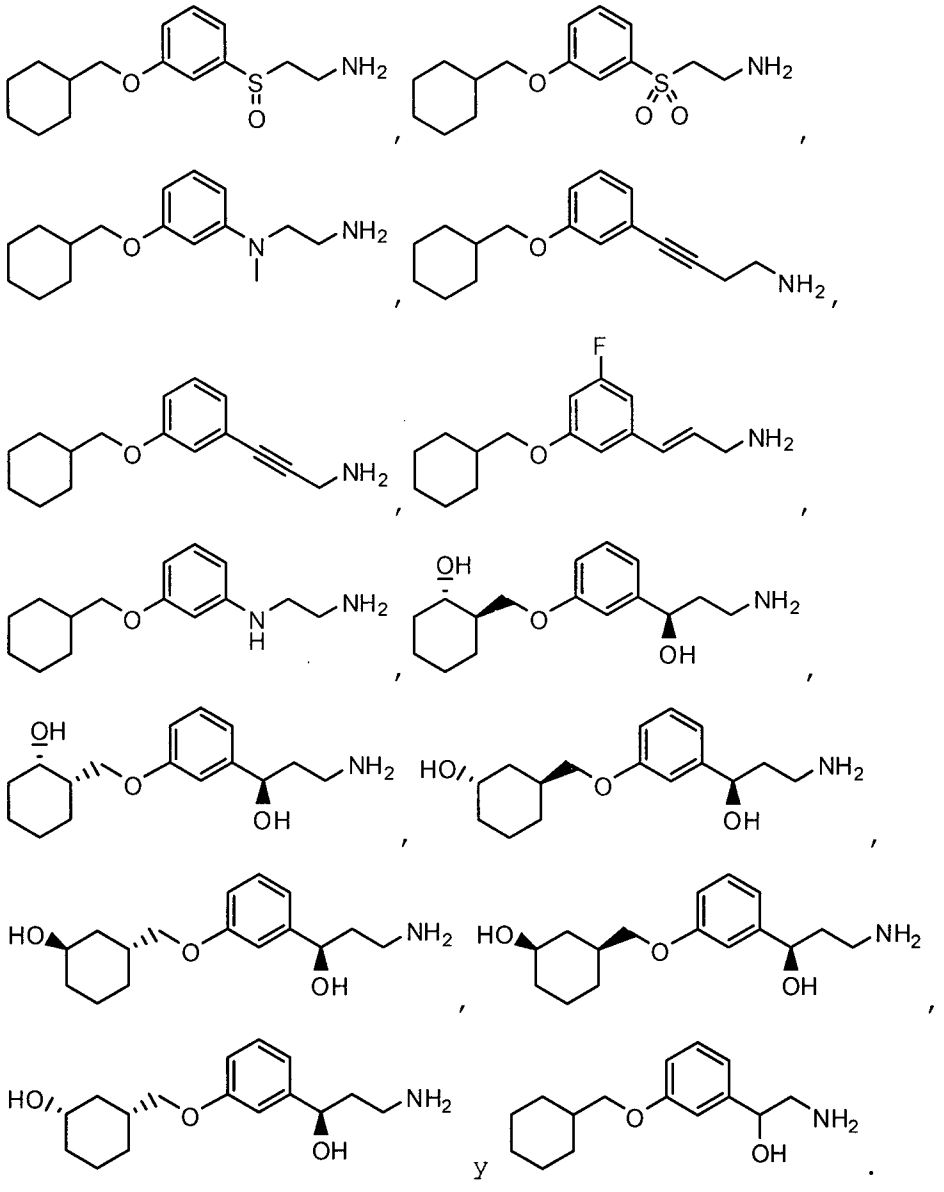






[0092] Tal como se usan en la presente y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye una pluralidad de tales agentes y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o varias células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos por los especialistas en el arte, etc. Cuando se usan rangos en la presente para propiedades físicas, tal como peso

molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, están incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y formas de realización específicas en la presente. El término "aproximadamente", cuando se refiere a una cantidad o a un rango numérico, significa que la cantidad o rango numérico mencionado es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y, así, la cantidad o rango numérico puede variar entre el 1% y el 15% de la cantidad o rango numérico establecidos. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprender" o "que comprende" o "que tiene" o "que incluye") no excluyen aquellos en ciertas otras formas de realización, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso o similar, descritos en la presente, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0093] Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente por referencia en el mismo grado que si cada una de las publicaciones, patentes o solicitudes de patente se indicara en forma específica e individual como incorporada por referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0094] Las nuevas propiedades de la invención se establecen en particular en las reivindicaciones adjuntas. Un mejor conocimiento de las propiedades y ventajas de la presente invención se obtendrá pro referencia a la siguiente descripción detallada, que establece formas de realización ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios de la invención, y los dibujos acompañantes, de los cuales:

[0095] La Figura 1 ilustra la inhibición dependiente del tiempo de la actividad de isomerasa por el compuesto del ejemplo

4 (Compuesto 4) en un modelo murino. Se incluyeron cinco animales en cada grupo de tratamiento. Las barras de error corresponden a errores estándar.

[0096] La Figura 2 ilustra la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 4 en un modelo murino in vivo.

[0097] La Figura 3 ilustra inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 4 cuando el compuesto se administró diariamente durante una semana.

[0098] La Figura 4 ilustra la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el compuesto del Ejemplo 28 (Compuesto 28) en un ensayo de isomerasa.

[0099] La Figura 5 ilustra la inhibición dependiente del tiempo de la actividad de isomerasa por el Compuesto 28 en un modelo murino. Se incluyeron cuatro animales en cada grupo de tratamiento. Las barras de error corresponden a error estándar.

[00100] La Figura 6 ilustra la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por el Compuesto 28 en un modelo murino *in vivo*. Se incluyeron ocho animales en un grupo de tratamiento. Las barras de error corresponden a error estándar.

[00101] La Figura 7 ilustra la inhibición dependiente de la concentración del daño por luz de la retina de ratones (10 animales por grupo) tratados con Compuesto 4 antes de la exposición a tratamiento con luz (8.000 lux de luz blanca durante una hora). Las barras de error corresponden a error estándar.

[00102] La Figura 8 ilustra la inhibición dependiente de la concentración de la amplitud de onda b escotópica en ratones BALB/c adultos (4 ratones/grupo) que recibieron Compuesto 4.

[00103] La Figura 9 ilustra el efecto del Compuesto 4 sobre la V_{max} fotofóbica. La línea entera representa el promedio y la línea de puntos representa los límites superiores e inferiores

del parámetro (3 ratones / grupo). Las barras de error corresponden a error estándar.

[00104] La Figura 10 ilustra el contenido de A2E en los ojos de ratones tratados con Compuesto 4 durante tres meses (n = 10; cinco machos y cinco hembras).

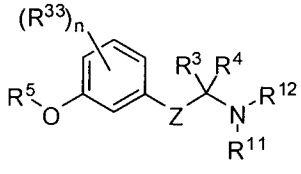
[00105] La Figura 11 ilustra el efecto de Compuesto 4 sobre la reducción del nivel de A2E en ratones balb/c envejecidos (de 10 meses).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[00106] Se describen en la presente compuestos derivados de amina unidos con alcoxifenilo que inhiben una etapa de isomerización del ciclo de retinoides. Estos compuestos y composiciones que comprenden estos compuestos pueden ser de utilidad para inhibir la degeneración de células retinales o para mejorar la supervivencia de células retinales. Los compuestos descritos en la presente pueden ser útiles, por ende, para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos, incluyendo enfermedades o trastornos retinales, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

Compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo

[00107] En una forma de realización, es un compuesto de la fórmula (A) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



fórmula (A)

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, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, -

$C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R^5 no sea 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

[00108] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (A), 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;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

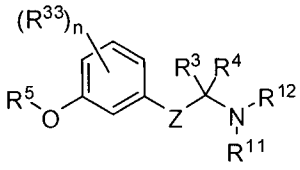
R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00109] En otra forma de realización, es el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (B),

81



fórmula (B)

en donde

Z es $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$ u $-O-C(R^{31})(R^{32})-$;

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^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^5 es alquilo C_5-C_15 o carbociclialquilo;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19} y R^{34} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

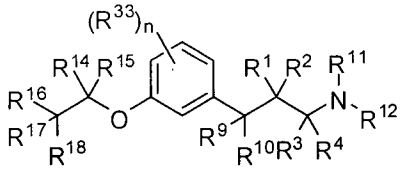
R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o

82

R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[00110] En otra forma de realización, es el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (C),



fórmula (C)

en donde

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^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19} y R^{34} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[00111] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00112] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[00113] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde,

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, $-OR^6$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

[00114] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00115] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00116] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{11} es hidrógeno y R^{12} es $-C(=O)R^{23}$, en donde R^{23} es alquilo.

[00117] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u $-OR^6$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00118] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde

n es 0;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexilo; y

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00119] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u $-OR^6$;

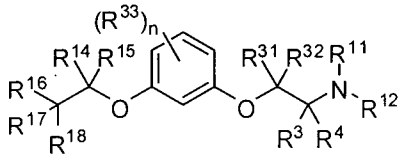
R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_1-C_{13}; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00120] En una forma de realización adicional, es el compuesto que tiene la estructura de la fórmula (D),



fórmula (D)

en donde,

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

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

R^{23} está seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

86

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00121] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00122] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[00123] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde

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

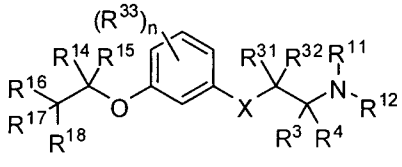
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00124] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (C), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00125] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (D), en donde R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00126] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E),



fórmula (E)

en donde

X es -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -N(R^{30})-, -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(=N-NR^{35})- o -C(=N-OR^{35})-;

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

87

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

R^{23} está seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00127] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde n es 0 y cada R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00128] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[00129] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde

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

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

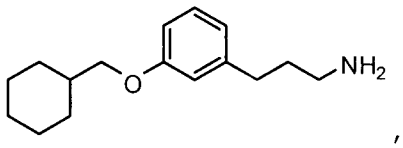
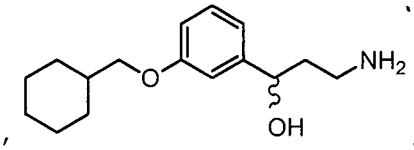
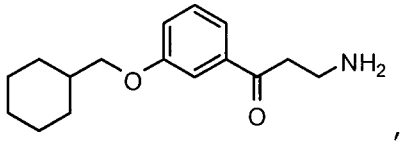
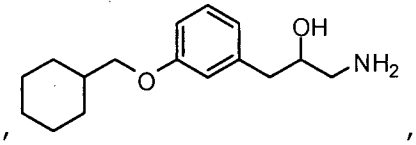
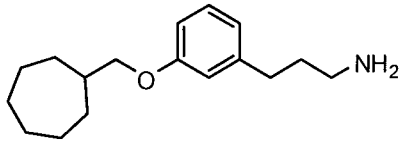
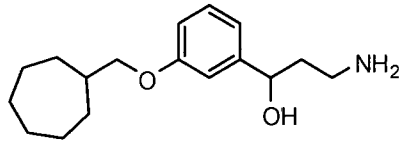
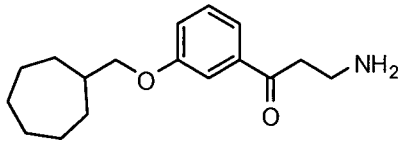
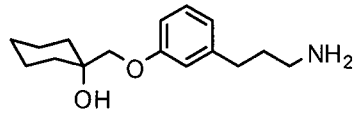
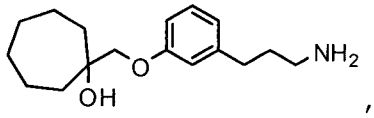
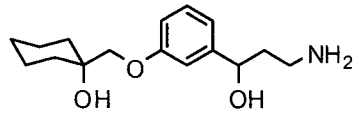
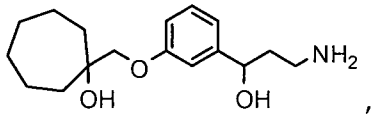
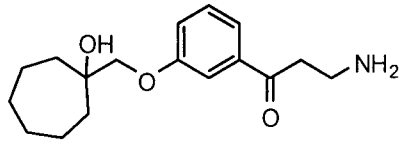
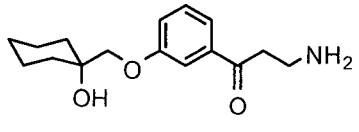
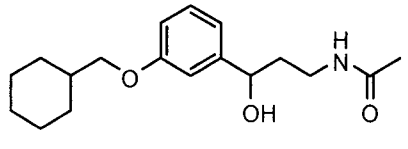
R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

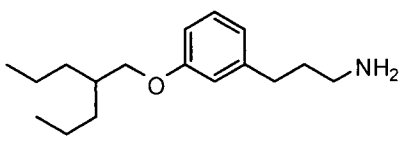
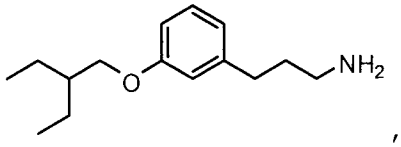
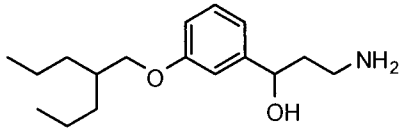
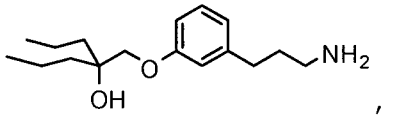
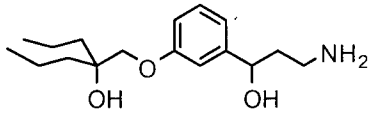
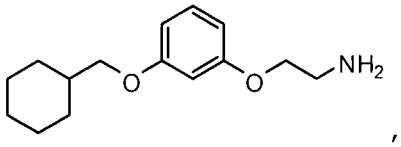
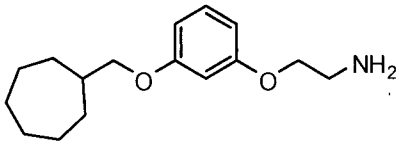
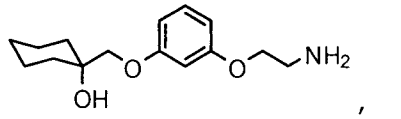
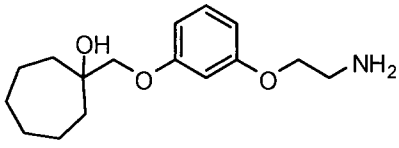
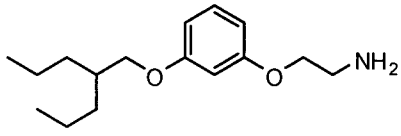
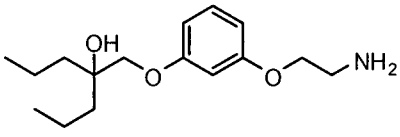
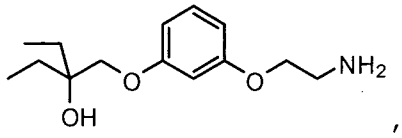
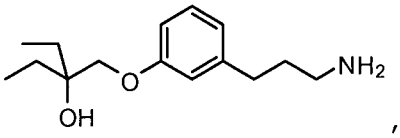
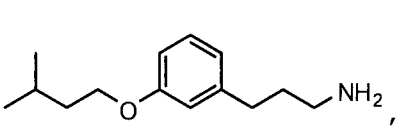
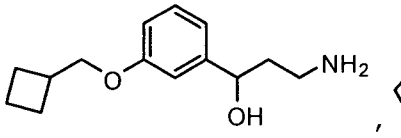
[00130] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al

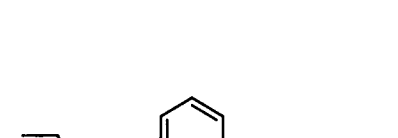
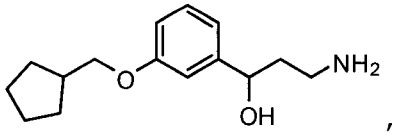
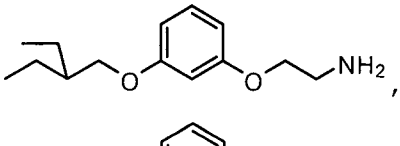
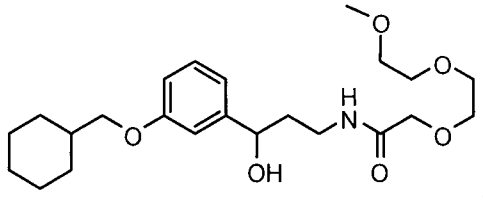
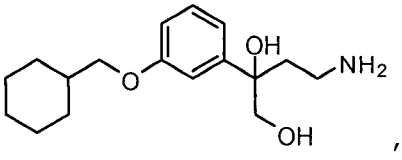
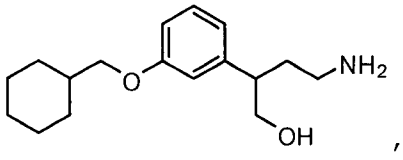
que están unidos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

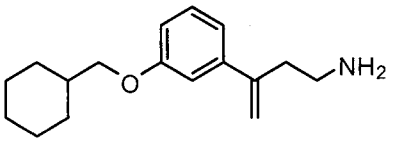
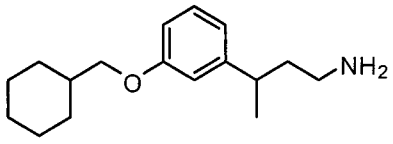
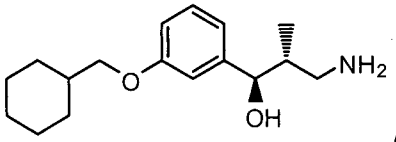
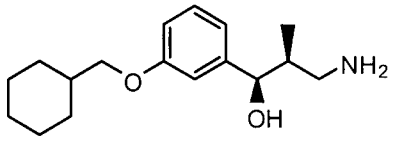
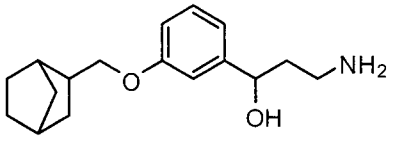
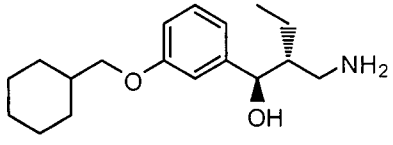
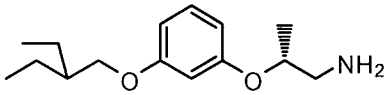
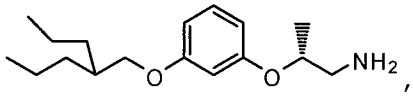
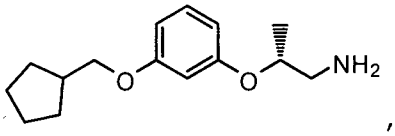
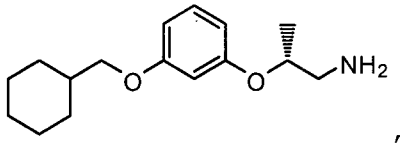
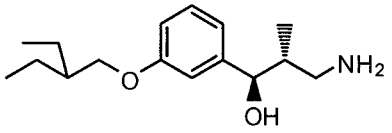
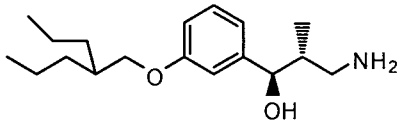
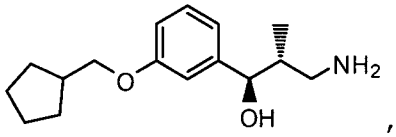
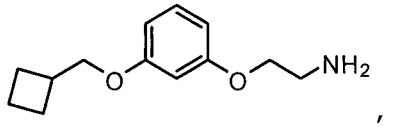
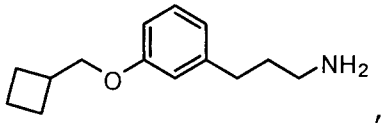
[00131] En otra forma de realización, es el compuesto de la fórmula (E), en donde, R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

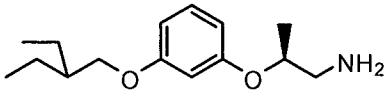
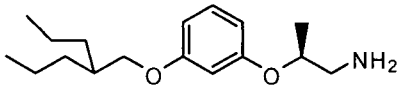
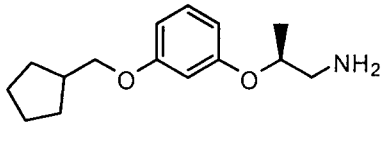
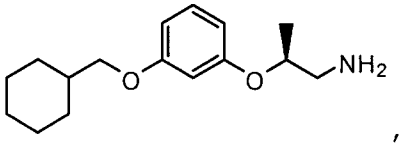
[00132] En una forma de realización adicional, es el compuesto de la fórmula (A), seleccionado del grupo que consiste en:

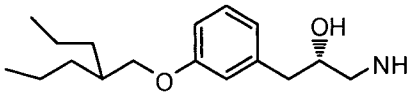
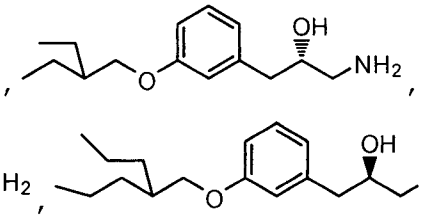















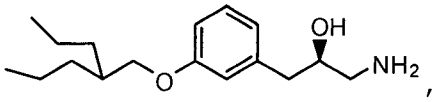
















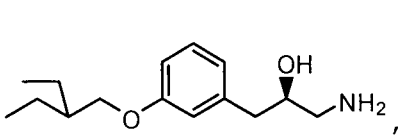
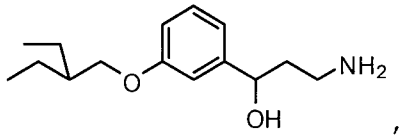
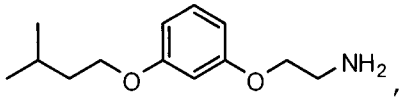
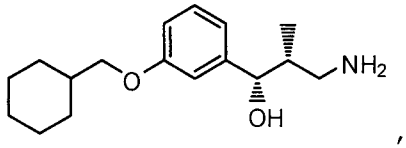
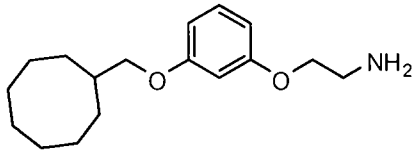
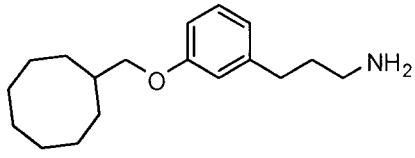
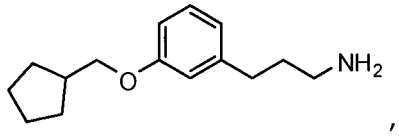
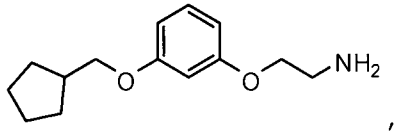
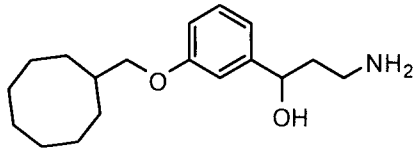
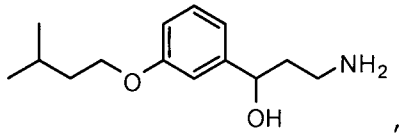
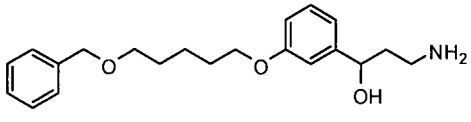
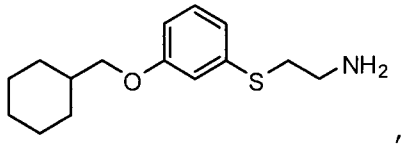
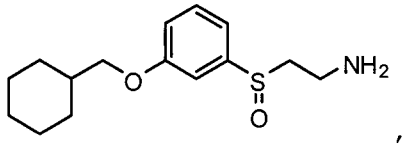
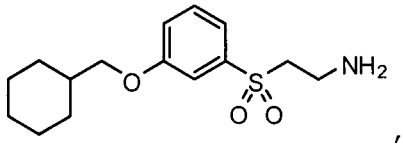
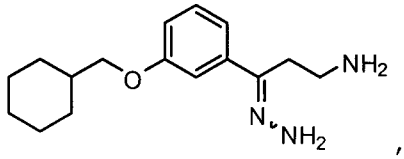
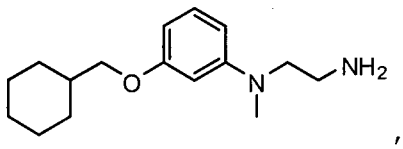
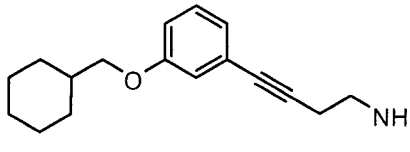
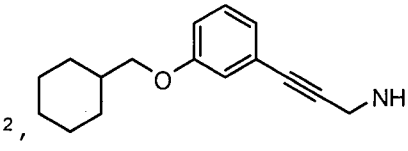







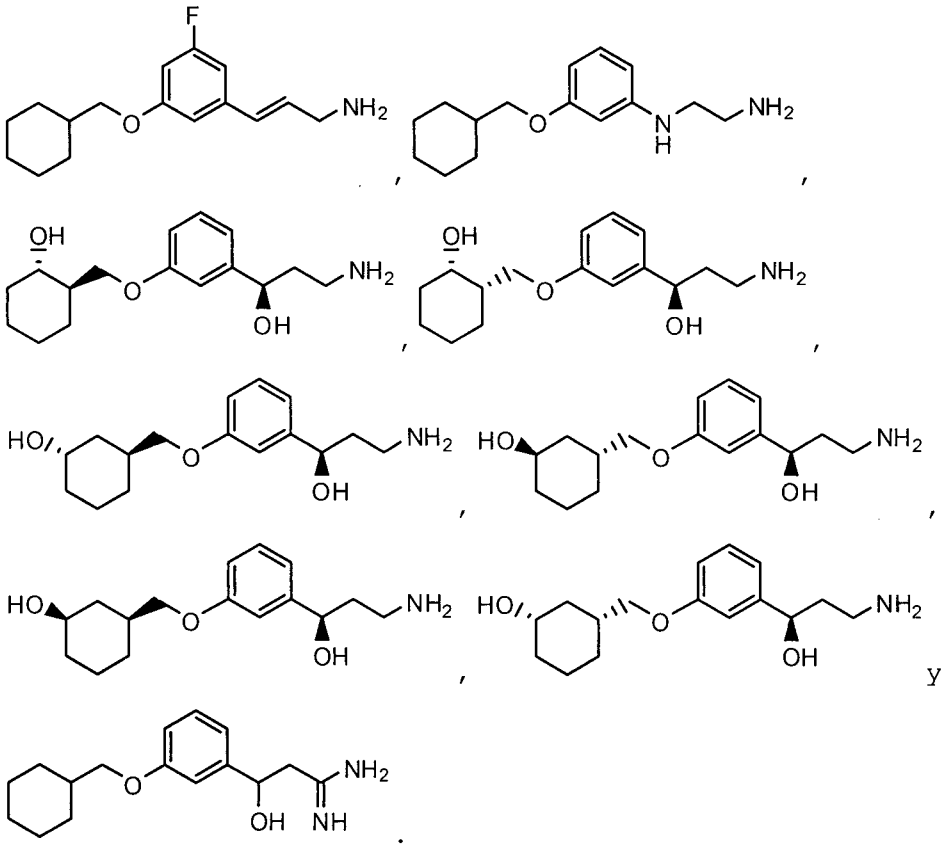
















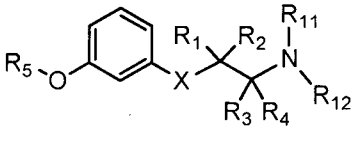







[00133] En ciertas formas de realización, un compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo comprende una ligación *meta*-sustituida que termina en un resto que contiene nitrógeno. La ligación comprende átomos de unión, incluso al menos dos átomos de carbono y hasta un heteroátomo, tales como azufre, oxígeno o nitrógeno. Estos átomos de unión forman una combinación de enlaces químicos estables de construcción lineal que incluyen enlaces simples, dobles o triples de carbono-carbono, enlaces de carbono-nitrógeno, enlaces de nitrógeno-nitrógeno, enlaces de carbono-oxígeno, enlaces de carbono-azufre, y similares. Así, los compuestos tienen una estructura que se puede representar por medio de la fórmula (I):



fórmula (I)

[00134] como 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:

[00135] 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

[00136] R_1 y R_2 forman un oxo;

[00137] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00138] R_5 es alquilo C_5-C_15 o carbociclilalquilo;

[00139] R_6 es hidrógeno o alquilo;

[00140] R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R_{13}$; o

[00141] R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00142] X es $-C(R_9)(R_{10})-$ u $-O-$;

[00143] R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o R_9 y R_{10} forman un oxo;

[00144] 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

[00145] R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

[00146] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[00147] En determinada forma de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00148] En otra forma de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo.

[00149] En determinadas formas de realización, cada uno de R_3 y R_4 es hidrógeno.

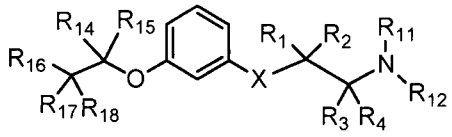
[00150] En otras determinadas formas de realización, R_1, R_2, R_9 y R_{10} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00151] En otra forma de realización específica, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00152] En una forma de realización específica, R_9 y R_{10} forman juntos oxo.

[00153] En determinadas formas de realización, R_5 es alquilo C_5-C_8.

[00154] En una forma de realización, R_5 es $-C(R_{14})(R_{15})-C(R_{16})(R_{17})(R_{18})$, y el compuesto de la fórmula (I) puede estar representado por una estructura de la fórmula (II):



fórmula (II)

[00155] 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:

[00156] 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 R_1 y R_2 forman un oxo;

[00157] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00158] R_6 es hidrógeno o alquilo;

[00159] R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R_{13}$; o

[00160] R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00161] X es $-C(R_9)(R_{10})-$ u $-O-$;

[00162] R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo,

fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o R_9 y R_{10} forman un oxo;

[00163] 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

[00164] R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00165] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

[00166] R_{14} y R_{15} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00167] R_{16} y R_{17} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo, o

[00168] R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, heterociclilo que tiene al menos un átomo del anillo de oxígeno o heteroarilo monocíclico; y

[00169] R_{18} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[00170] En determinadas formas de realización del compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (II), cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00171] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo.

[00172] En determinadas formas de realización, cada uno de R_3, R_4, R_{14} y R_{15} es hidrógeno.

[00173] En determinadas formas de realización, X es $-C(R_9)(R_{10})-$ y cada uno de R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00174] En otras formas de realización, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

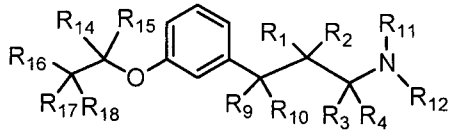
[00175] En otra forma de realización específica, X es $-C(R_9)(R_{10})-$ y R_9 y R_{10} forman juntos oxo.

[00176] En otras formas de realización, cada uno de R_1 y R_2 es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_9 y R_{10} forman juntos oxo, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00177] En otras formas de realización, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos forman ciclohexilo o cicloheptilo, y R_{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00178] En otras formas más de realización, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00179] En determinadas formas de realización del compuesto de la fórmula (II), X es $-C(R_9)(R_{10})-$ y el compuesto tiene una estructura de la fórmula (IIa):



fórmula (IIa)

[00180] 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:

[00181] 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 R_1 y R_2 forman un oxo;

[00182] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00183] R_6 es hidrógeno o alquilo; R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R_{13}$; o R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00184] R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo,

fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_7R_8$ o carbociclilo; o R_9 y R_{10} forman un oxo;

[00185] 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

[00186] R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00187] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

[00188] R_{14} y R_{15} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00189] R_{16} y R_{17} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo, o

[00190] R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, heterociclilo que tiene al menos un átomo del anillo de oxígeno o heteroarilo monocíclico; y

[00191] R_{18} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[00192] En determinadas formas de realización del compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (IIa), cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00193] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo.

[00194] En otras formas de realización, cada uno de R_3, R_4, R_{14} y R_{15} es hidrógeno.

[00195] En una forma de realización específica, cada uno de R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00196] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00197] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno, R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

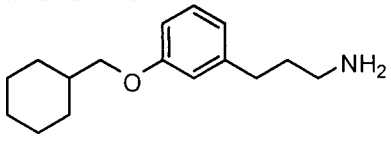
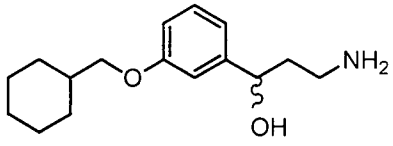
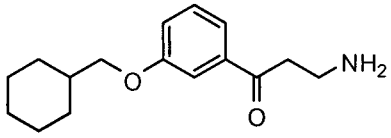
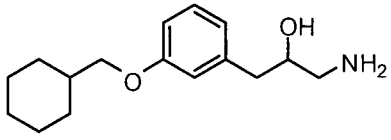
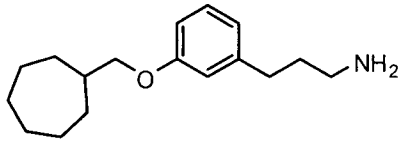
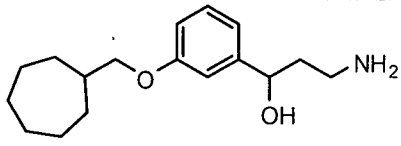
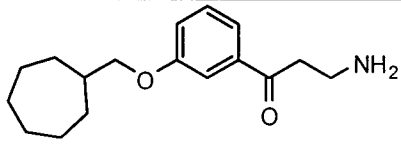
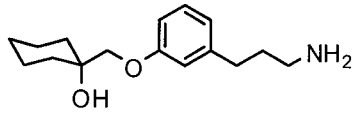
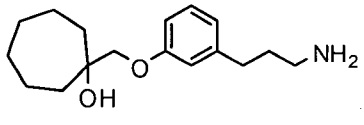
[00198] En otra forma de realización específica, R_9 y R_{10} forman juntos oxo.

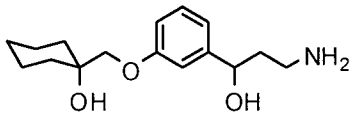
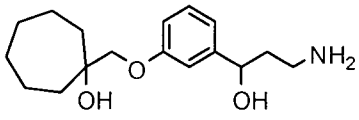
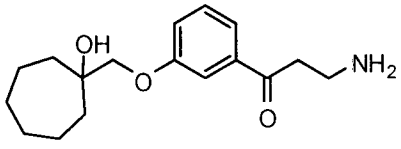
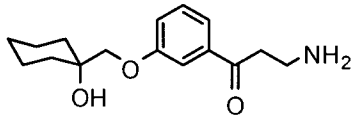
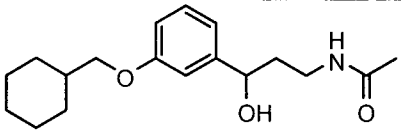
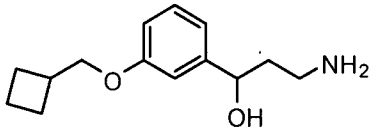
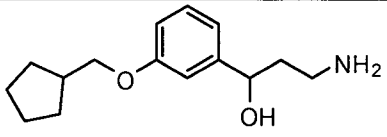
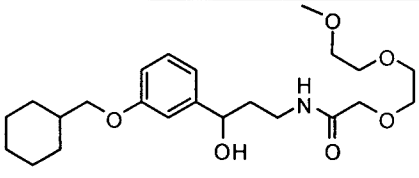
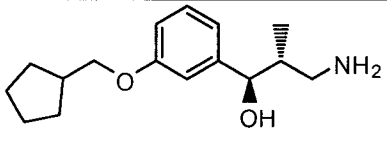
[00199] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1 y R_2 es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_9 y R_{10} forman juntos oxo, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

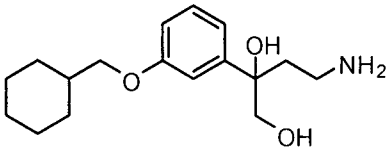
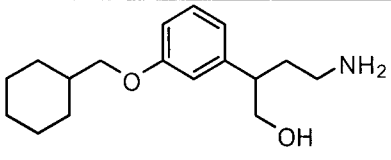
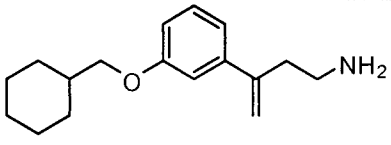
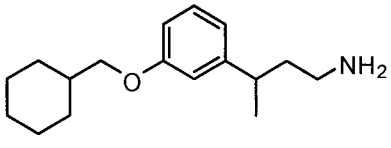
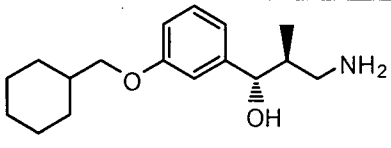
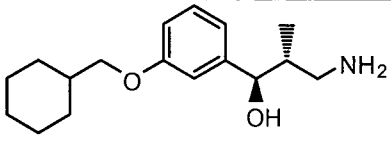
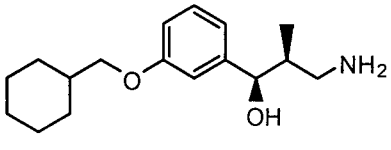
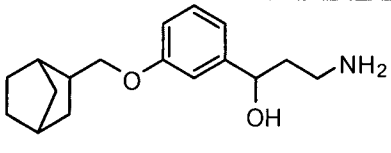
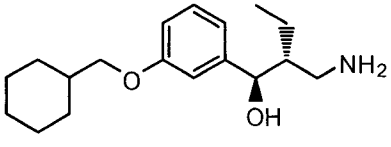
[00200] En otras formas de realización, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos forman ciclohexilo o cicloheptilo, y R_{18} es hidrógeno o hidroxi.

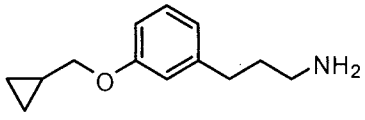
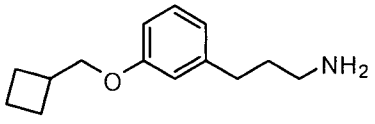
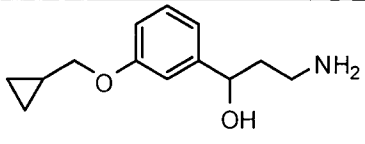
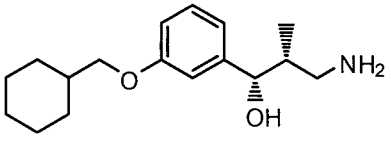
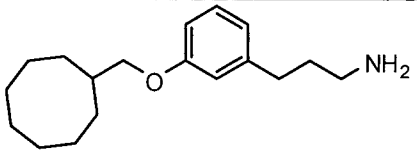
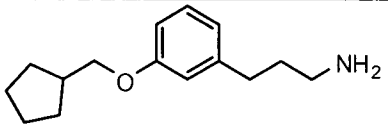
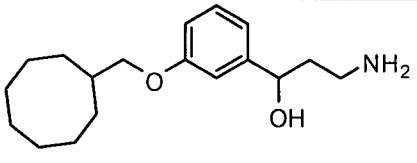
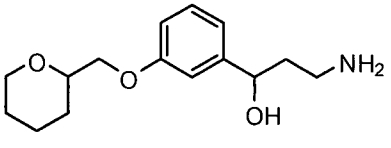
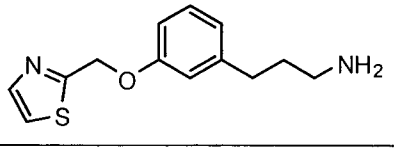
[00201] Ciertos compuestos descritos en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 1. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico de la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrado.

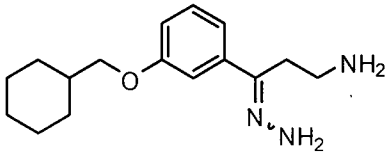
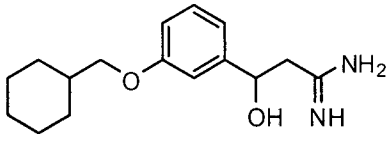
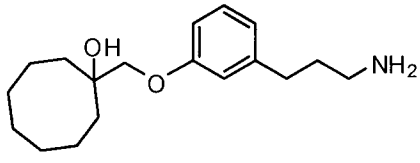
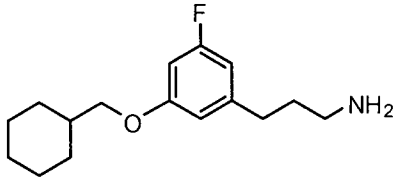
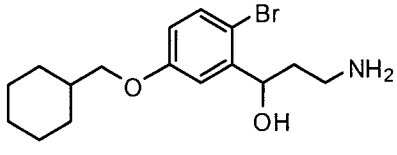
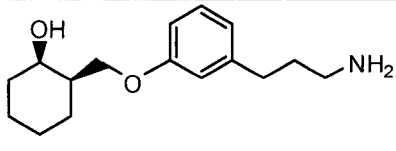
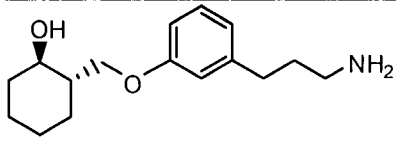
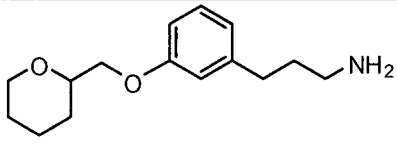
TABLA 1

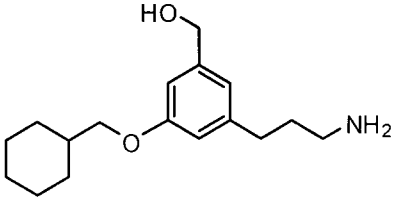
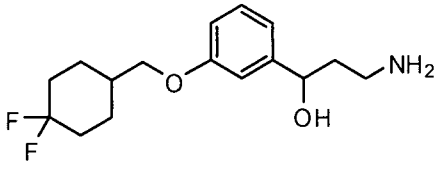
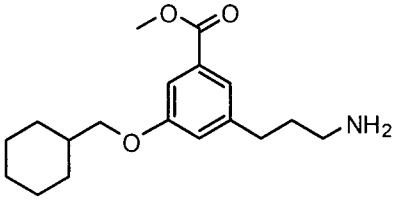
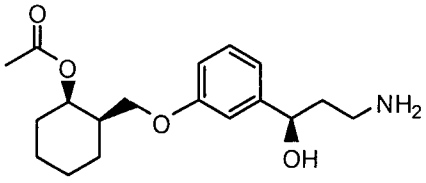
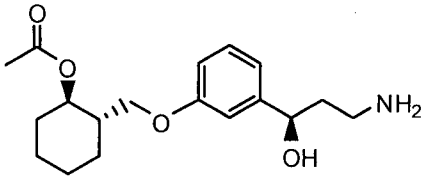
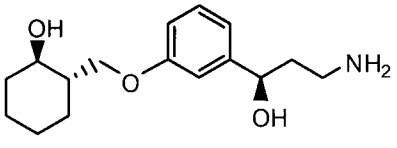
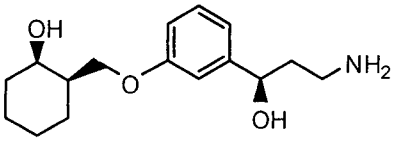
Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
1		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil) propan-1-amina
4, 28, 29		(*R* y/o *S*) 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil) propan-1-ol
5		3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil) propan-1-ona
6		1-amino-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil) propan-2-ol
14		3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil) propan-1-amina
15		3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil) propan-1-ol
16		3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil) propan-1-ona
10		1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil) ciclohexanol
11		1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil) cicloheptanol

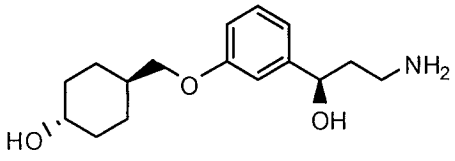
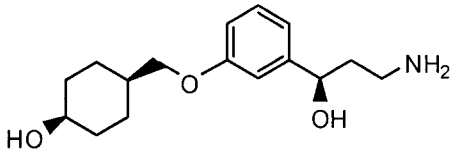
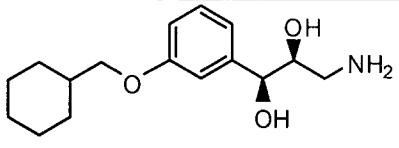
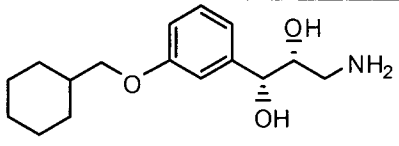
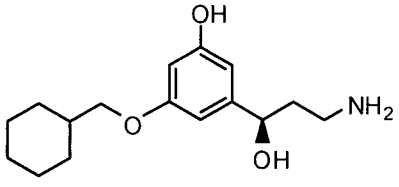
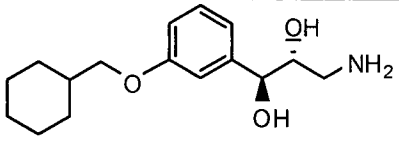
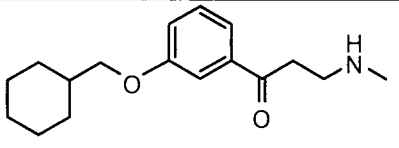
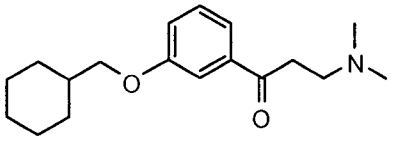
Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
12		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil) ciclohexanol
13		1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil) cicloheptanol
24		3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil) propan-1-ona
22		3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)metoxi) fenil)propan-1-ona
19		*N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)acetamida
34		3-amino-1-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-ol
35		3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propan-1-ol
77		*N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetamida
56		(1R,2R)-3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol

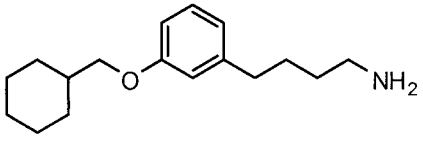
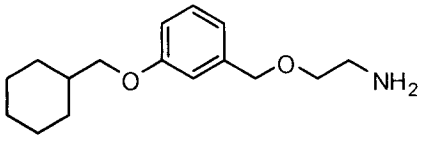
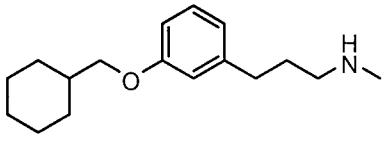
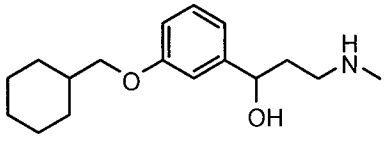
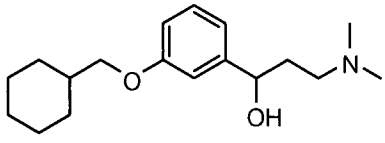
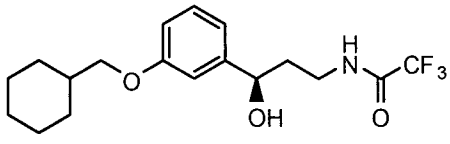
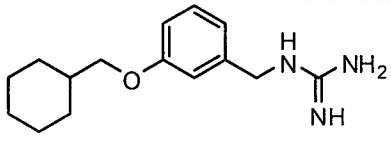
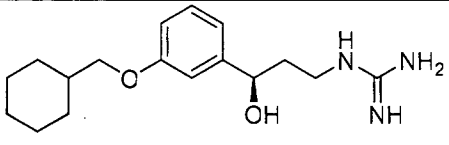
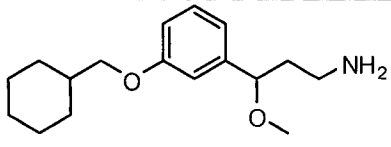
Número de ejemplo	Estructura	Nombre
79		4-amino-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butano-1,2-diol
80		4-amino-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-ol
78		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-en-1-amina
81		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-amina
73		(1*S*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol
74		(1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol
75		(1*R*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol
48		3-amino-1-(3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)fenil)propan-1-ol
49		(1*R*,2*R*)-2-(aminometil)-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-ol

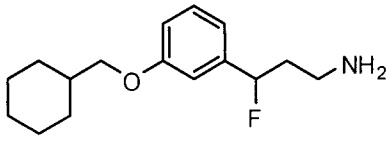
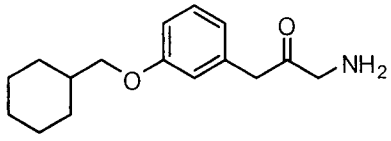
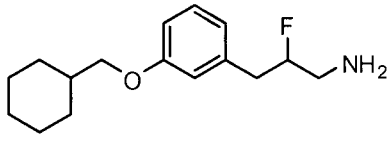
Número de ejemplo	Estructura	Nombre
60		3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-amina
61		3-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-amina
71		3-amino-1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol
76		(1*S*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol
99		3-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)propan-1-amina
103		3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propan-1-amina
106		3-amino-1-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)propan-1-ol
83		3-amino-1-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propan-1-ol
122		3-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)propan-1-amina

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
126		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidrazonopropan-1-amina
130		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanimidamida
135		1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclooctanol
168		3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)propan-1-amina
146		3-amino-1-(2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol
147		(1,*2-cis*)-2-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol
148		(1,*2-trans*)-2-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol
162		3-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propan-1-amina

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
142		(3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)metanol
169		3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ol
170		3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexilmetoxi)benzoato de metilo
174		acetato de (1,2-cis)-2-((3-((R)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexilo
173		acetato de (1,2-trans)-2-((3-((R)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexilo
175		(1,2-*trans*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol
176		(1,2-*cis*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol

Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
172		(1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol
171		(1,4-*cis*)-4-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol
177		(1*S*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol
178		(1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol
179		(*R*)-3-(3-amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetoxi)fenol
180		(1*S*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol
181		1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(metilamino)propan-1-ona
182		1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(dimetilamino)propan-1-

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
184		4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-amina
185		2-(3-(ciclohexilmetoxi)benciloxi)etanamina
186		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-*N*-metilpropan-1-amina
187		1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol
188		1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ol
189		(*R*)-*N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida
190		1-(3-(ciclohexilmetoxi)bencil)guanidina
191		(*R*)-1-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)guanidina
192		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-metoxipropan-1-amina

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
193		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-fluoropropan-1-amina
194		1-amino-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-2-ona
195		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-fluoropropan-1-amina

[00202] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00203] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno, R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

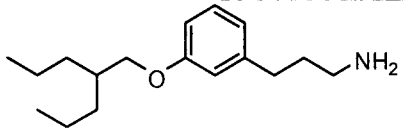
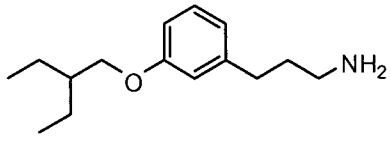
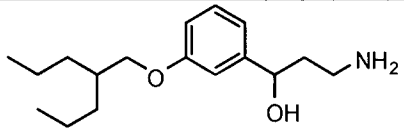
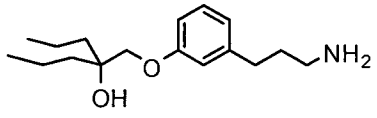
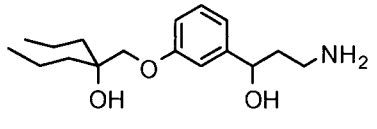
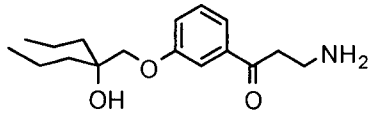
[00204] En otra forma de realización específica, R_9 y R_{10} forman juntos oxo.

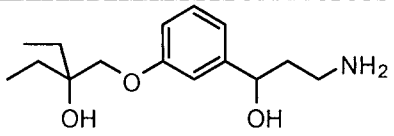
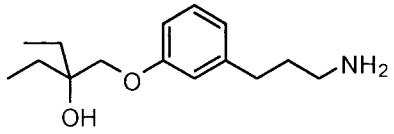
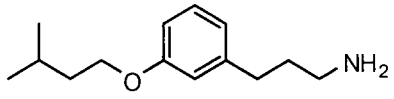
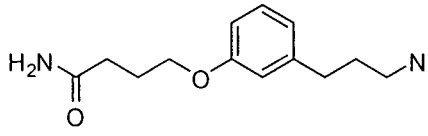
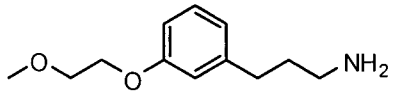
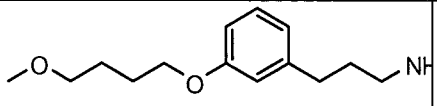
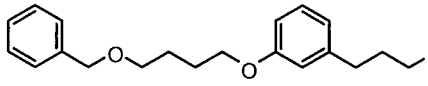
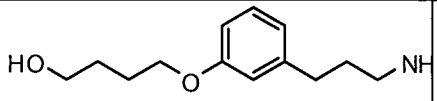
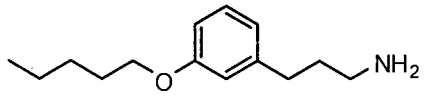
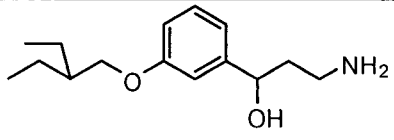
[00205] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1 y R_2 es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_9 y R_{10} forman juntos oxo, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

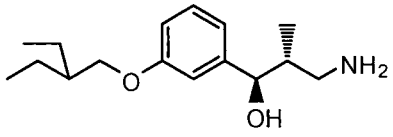
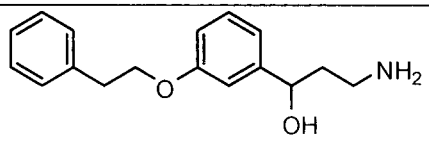
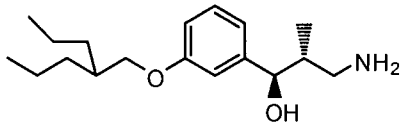
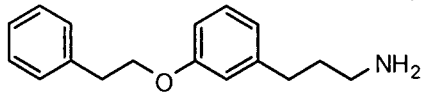
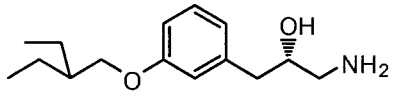
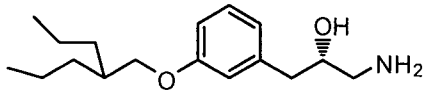
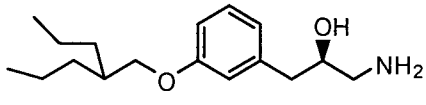
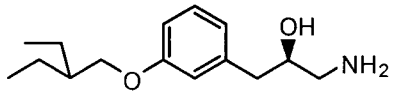
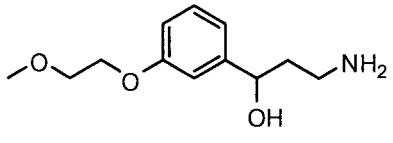
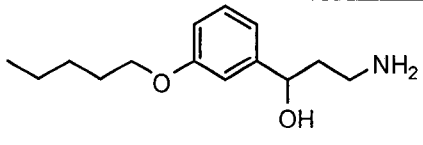
[00206] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno, R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, cada uno de R_1 y R_2 es, de modo independiente, hidrógeno u $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, R_9 y R_{10} forman juntos oxo, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

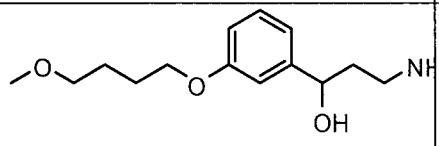
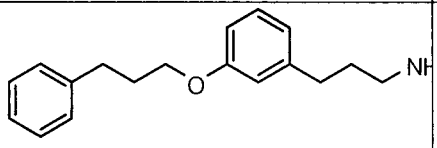
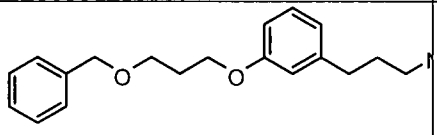
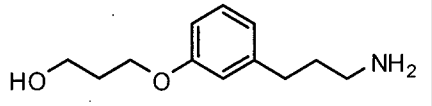
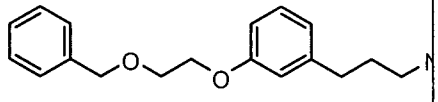
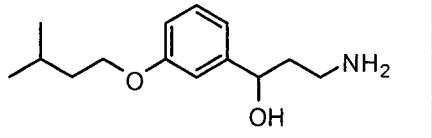
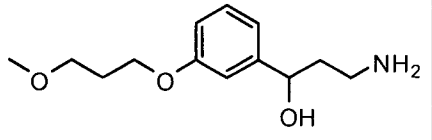
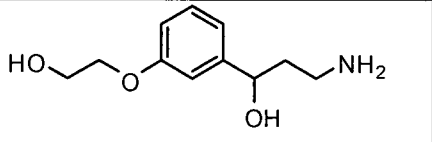
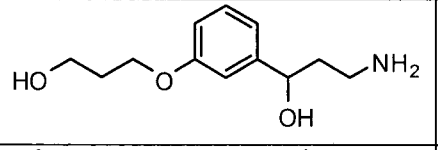
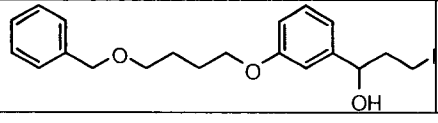
[00207] Determinados compuestos revelados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 2. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico de la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

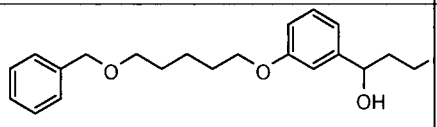
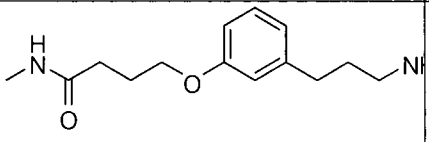
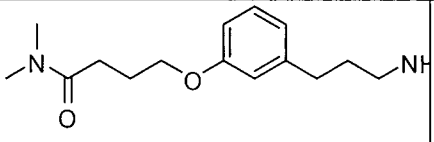
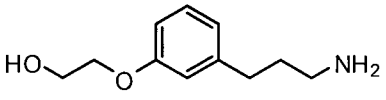
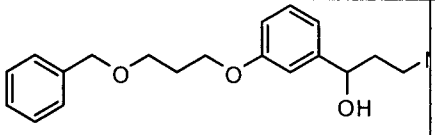
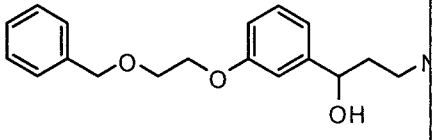
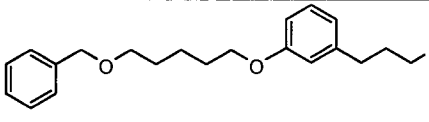
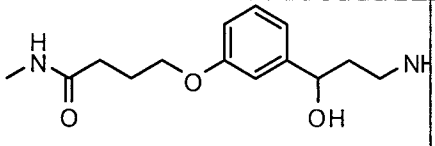
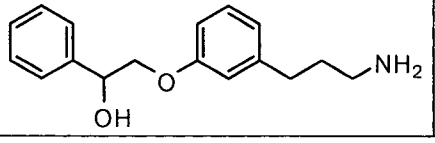
TABLA 2

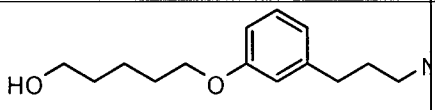
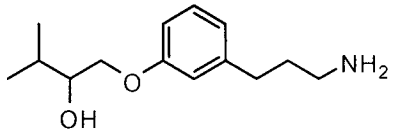
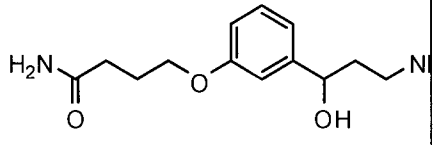
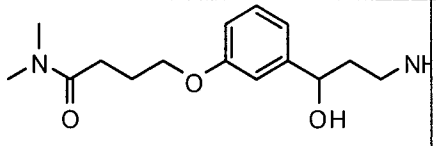
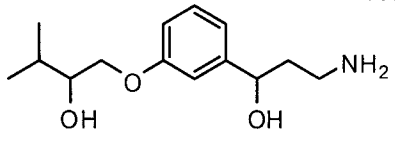
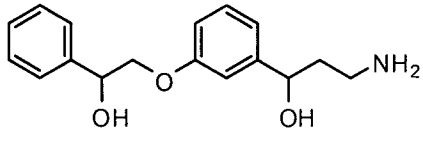
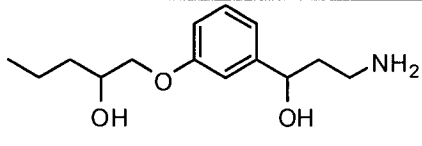
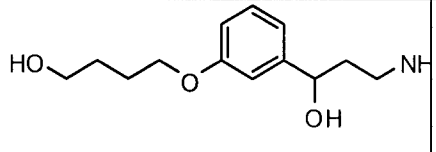
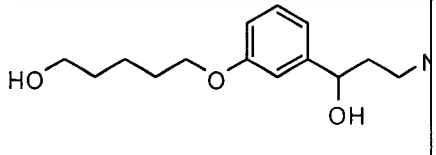
Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
2		3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-amina
3		3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-1-amina
17		3-amino-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol
21		4-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol
20		4-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol
23		3-amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ona

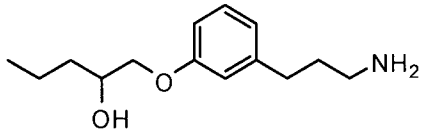
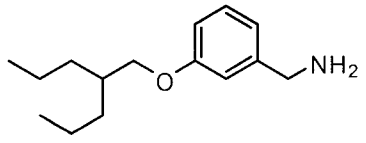
Número de ejemplo	Estructura	Nombre
30		3-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol
32		3-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol
33		3-(3-(isopentiloxi)fenil)propan-1-amina
39		4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butanamida
40		3-(3-(2-metoxietoxi)fenil)propan-1-amina
41		3-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propan-1-amina
42		3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propan-1-amina
43		4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butan-1-ol
44		3-(3-(pentiloxi)fenil)propan-1-amina
45		3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-1-ol

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
72		(1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol
54		3-amino-1-(3-fenetoxifenil)propan-1-ol
55		(1*R*,2*R*)-3-amino-2-metil-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol
70		3-(3-fenetoxifenil)propan-1-amina
66		(*S*)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol
67		(*S*)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol
68		(*R*)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol
69		(*R*)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol
86		3-amino-1-(3-(2-metoxietoxi)fenil)propan-1-ol
87		3-amino-1-(3-(pentiloxi)fenil)propan-1-ol

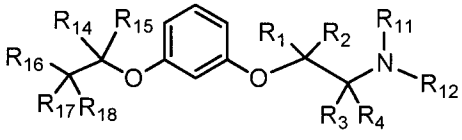
Número de ejemplo	Estructura	Nombre
88		3-amino-1-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propan-1-ol
96		3-(3-(3-fenilpropoxi)fenil)propan-1-amina
97		3-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenil)propan-1-amina
98		3-(3-(3-aminopropil)fenoxi)propan-1-ol
102		3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propan-1-amina
107		3-amino-1-(3-(isopentiloxi)fenil)propan-1-ol
108		3-amino-1-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)propan-1-ol
109		3-amino-1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)propan-1-ol
110		3-amino-1-(3-(3-hidroxipropoxi)fenil)propan-1-ol
114		3-amino-1-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
		propan-1-ol
115		3-amino-1-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-ol
116		4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-*N*-metilbutanamida
117		4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida
118		2-(3-(3-aminopropil)fenoxi)etanol
131		3-amino-1-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenil)propan-1-ol
132		3-amino-1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propan-1-ol
136		3-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-amina
155		4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-*N*-metilbutanamida
150		2-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-1-feniletanol

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
151		5-(3-(3-aminopropil)fenoxi)pentan-1-ol
152		1-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol
149		4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)butanamida
157		4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida
158		1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol
161		3-amino-1-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)propan-1-ol
163		1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)pentan-2-ol
165		4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)butan-1-ol
166		5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)pentan-1-ol

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
167		1-(3-(3-aminopropil)fenoxi)pentan-2-ol
183		(3-(2-propilpentiloxi)fenil)metanamina

[00208] En determinadas formas de realización del compuesto de la fórmula (II), X es -O-, y el compuesto tiene una estructura de la fórmula (IIb):



fórmula (IIb)

[00209] 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:

[00210] R_1 y R_2 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo o carbociclilo;

[00211] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00212] 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

[00213] R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00214] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

[00215] R_{14} y R_{15} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00216] R_{16} y R_{17} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo, o

[00217] R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, heterociclilo que tiene al menos un átomo del anillo de oxígeno o heteroarilo monocíclico; y

[00218] R_{18} es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[00219] En determinadas formas de realización de un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (IIb), cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00220] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo.

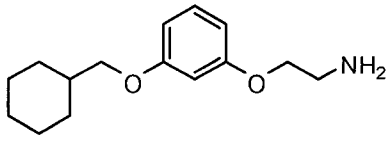
[00221] En otras formas de realización, cada uno de R_3, R_4, R_{14} y R_{15} es hidrógeno.

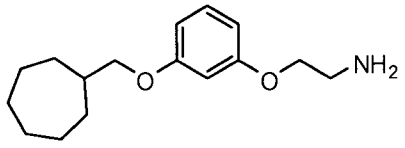
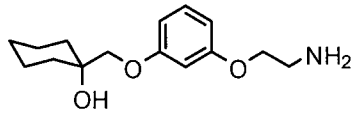
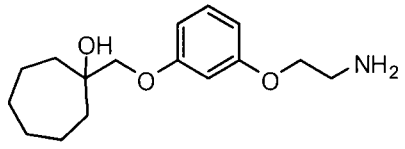
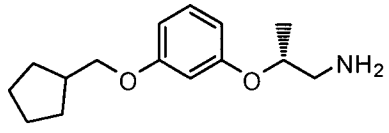
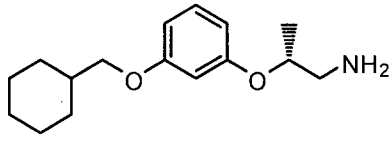
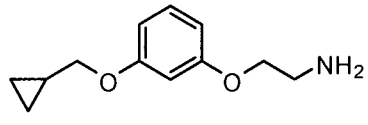
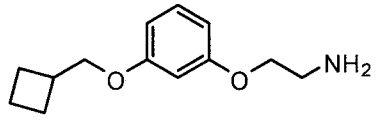
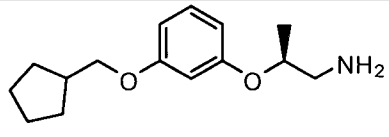
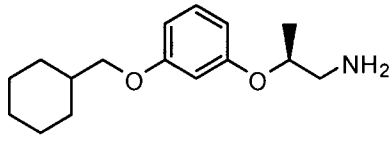
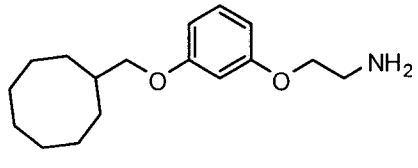
[00222] En determinadas formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1 y R_2 es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo, cada uno de R_3, R_4, R_{14} y R_{15} es hidrógeno, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

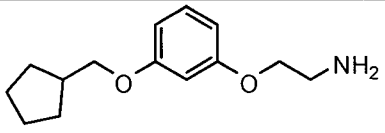
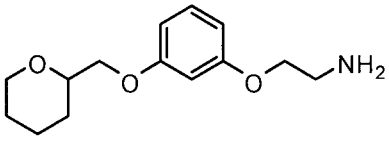
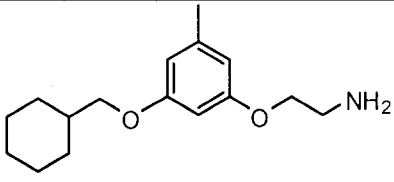
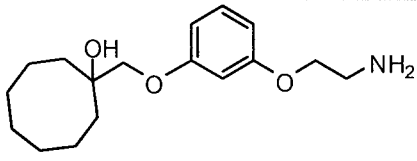
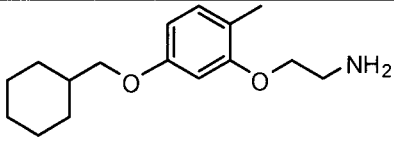
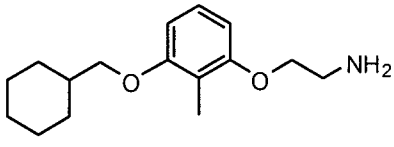
[00223] En ciertas formas de realización específicas, R_{16} y R_{17} junto con el carbono al que están unidos forman ciclohexilo o cicloheptilo, y R_{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00224] Determinados compuestos revelados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 3. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico en la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

TABLA 3

Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
7		2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)etanamina

9		2-(3-(cicloheptilmetoxi)fenoxi)etanamina
26		1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclohexanol
18		1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)cicloheptanol
52		(*R*)-2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina
53		(*R*)-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina
57		2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)etanamina
58		2-(3-(ciclobutilmetoxi)fenoxi)etanamina
64		(*S*)-2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina
65		(*S*)-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina
93		2-(3-(ciclooctilmetoxi)fenoxi)etanamina

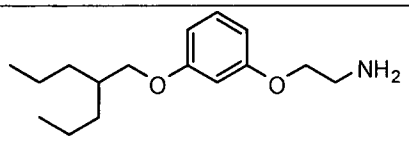
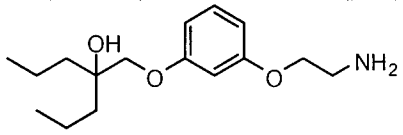
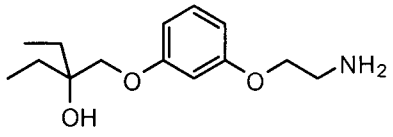
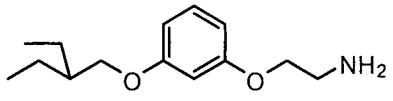
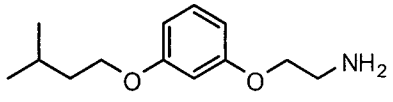
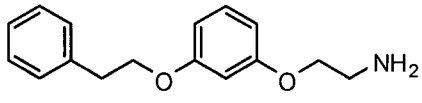
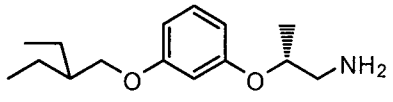
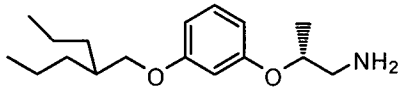
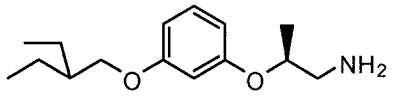
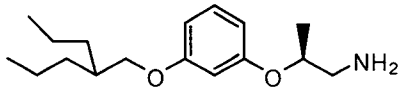
104		2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)etanamina
111		2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenoxi)etanamina
154		2-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-metilfenoxi)etanamina
139		1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclooctanol
160		2-(5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etanamina
164		2-(3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etanamina

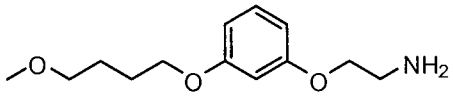
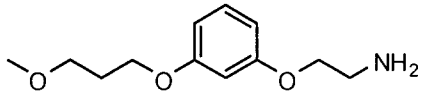
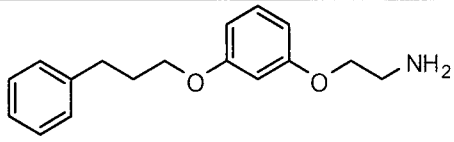
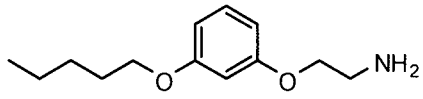
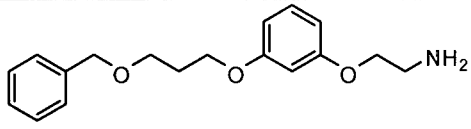
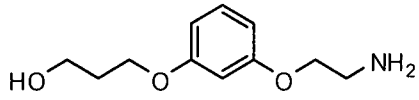
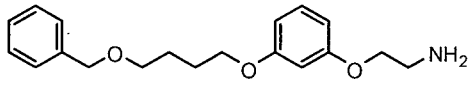
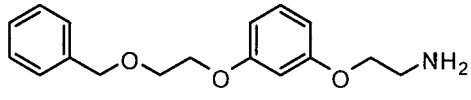
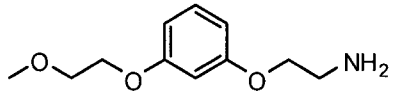
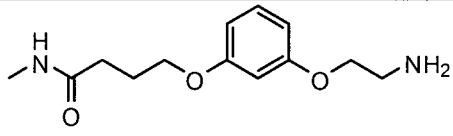
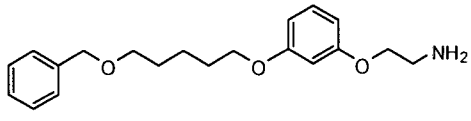
[00225] En determinadas formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_{14} y R_{15} es hidrógeno, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

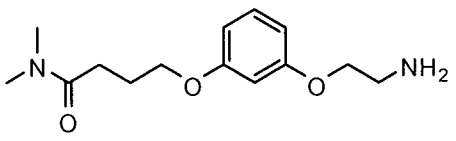
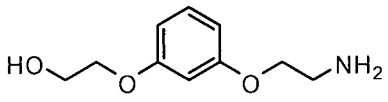
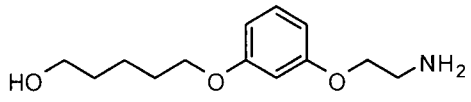
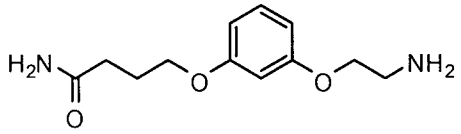
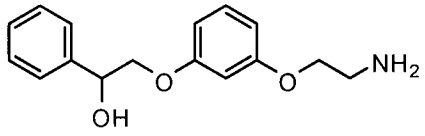
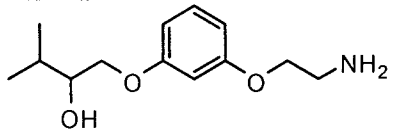
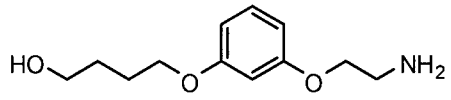
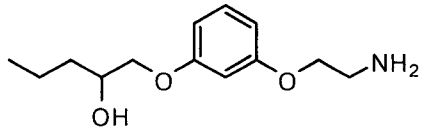
[00226] En determinadas formas de realización, cada uno de R_{16} y R_{17} es, de modo independiente, alquilo C_1-C_{13}, y R_{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00227] Determinados compuestos mostrados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 4. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico en la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

TABLA 4

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
25		2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)etanamina
27		4-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)heptan-4-ol
31		3-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)pentan-3-ol
36		2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)etanamina
46		2-(3-(isopentiloxi)fenoxi)etanamina
47		2-(3-fenetoxifenoxi)etanamina
50		(*R*)-2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina
51		(*R*)-2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina
62		(*S*)-2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina
63		(*S*)-2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina

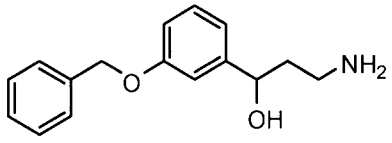
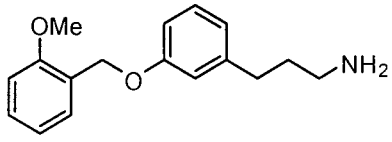
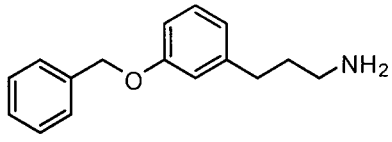
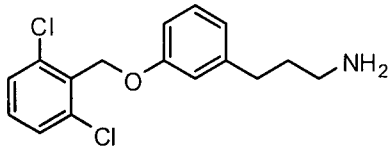
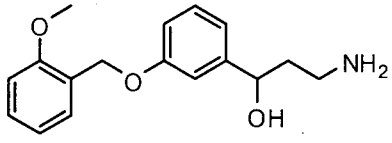
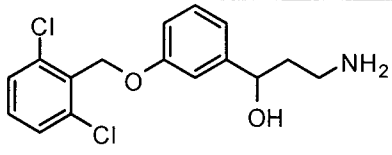
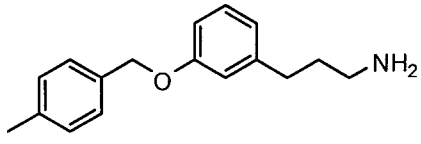
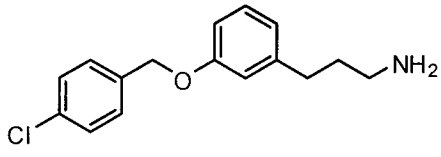
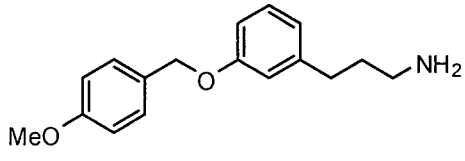
82		2-(3-(4-metoxibutoxi)fenoxi)etanamina
85		2-(3-(3-metoxipropoxi)fenoxi)etanamina
89		2-(3-(3-fenilpropoxi)fenoxi)etanamina
90		2-(3-(pentiloxi)fenoxi)etanamina
94		2-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenoxi)etanamina
95		3-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)propan-1-ol
100		2-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenoxi)etanamina
112		2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenoxi)etanamina
113		2-(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)etanamina
133		4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-*N*-metilbutanamida
134		2-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenoxi)etanamina

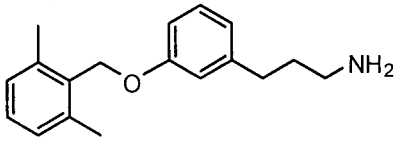
138		4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida
141		2-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)etanol
143		5-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)pentan-1-ol
144		4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)butanamida
145		2-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-1-feniletanol
153		1-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol
156		4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)butan-1-ol
159		1-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)pentan-2-ol

[00228] Determinados compuestos mostrados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 5. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico en la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

Tabla 5

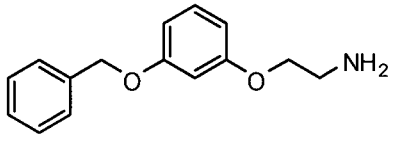
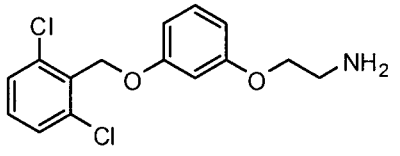
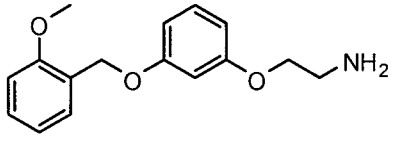
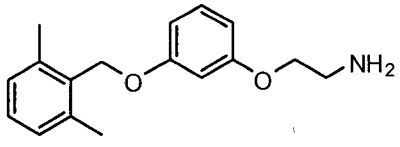
Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
37		3-amino-1-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-ol
38		3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propan-1-amina
59		3-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-amina
91		3-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propan-1-amina
92		3-amino-1-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propan-1-ol
105		3-amino-1-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propan-1-ol
119		3-(3-(4-metilbenciloxi)fenil)propan-1-amina
120		3-(3-(4-clorobenciloxi)fenil)propan-1-amina
121		3-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)propan-1-amina

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
137		3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propan-1-amina

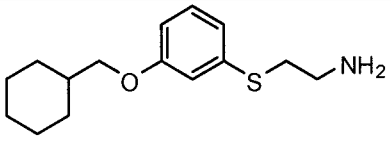
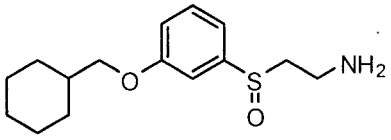
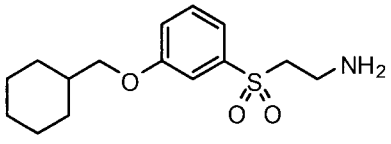
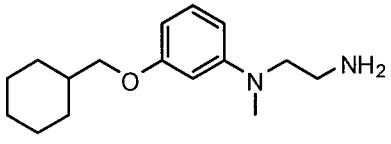
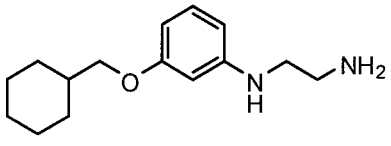
[00229] Determinados compuestos mostrados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 6. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico en la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

Tabla 6

Número de ejemplo	Estructura	Nombre
8		2-(3-(benciloxi)fenoxi)etanamina
84		2-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenoxi)etanamina
101		2-(3-(2-metoxibenciloxi)fenoxi)etanamina
140		2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenoxi)etanamina

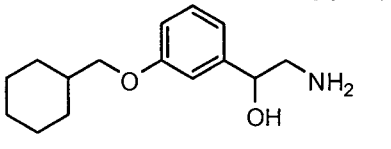
[00230] Determinados compuestos mostrados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 7. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico en la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

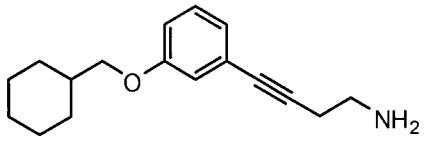
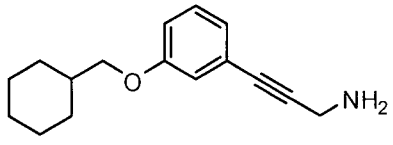
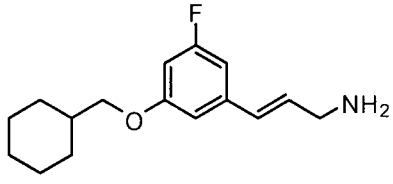
Tabla 7

Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
123		2-(3-(ciclohexilmetoxi)feniltio)etanamina
124		2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenilsulfinil)etanamina
125		2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenilsulfonil)etanamina
128		N^1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-N^1-metiletan-1,2-diamina
129		N^1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)etan-1,2-diamina

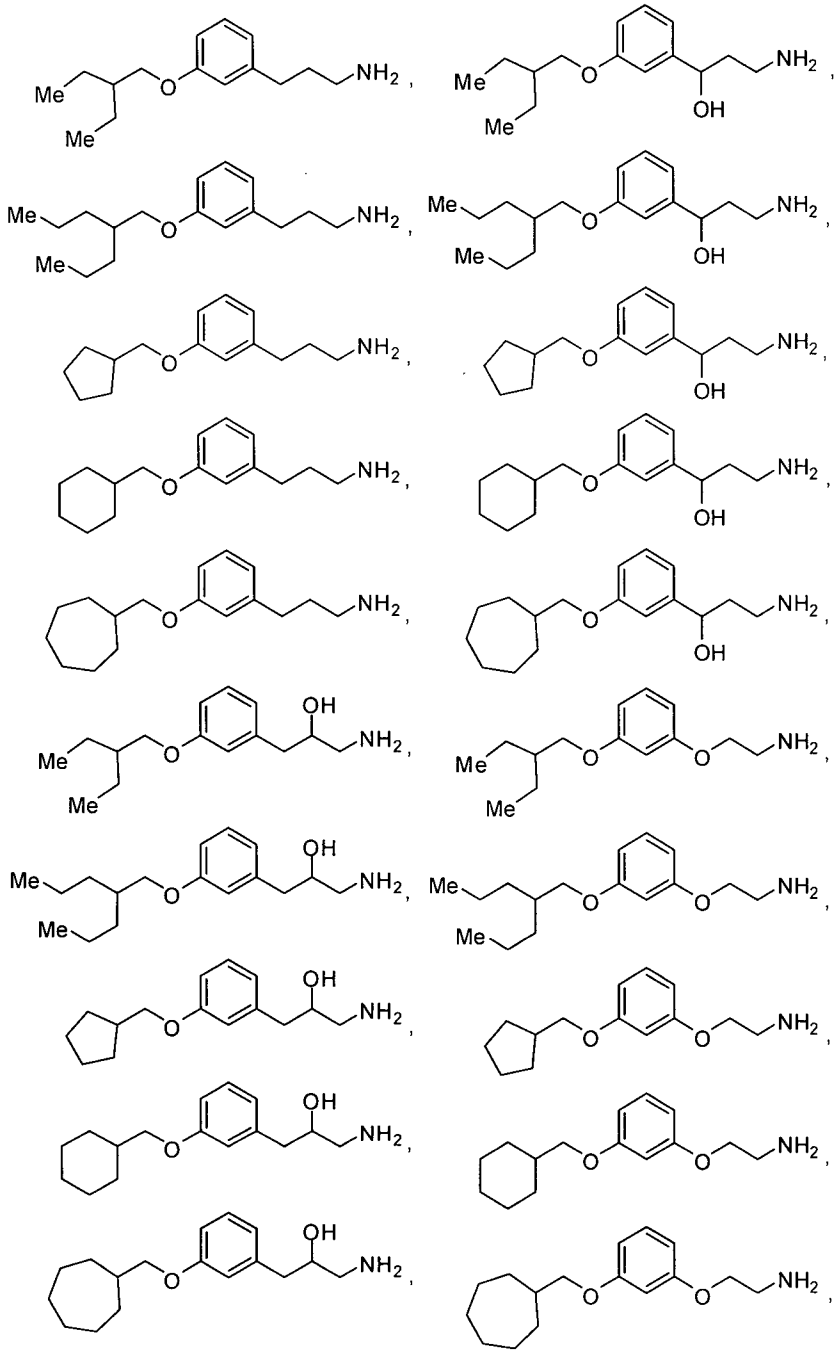
[00231] Determinados compuestos mostrados en la presente tienen las estructuras mostradas en la Tabla 8. El número de ejemplo se refiere a un ejemplo específico en la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura/nombre mostrados.

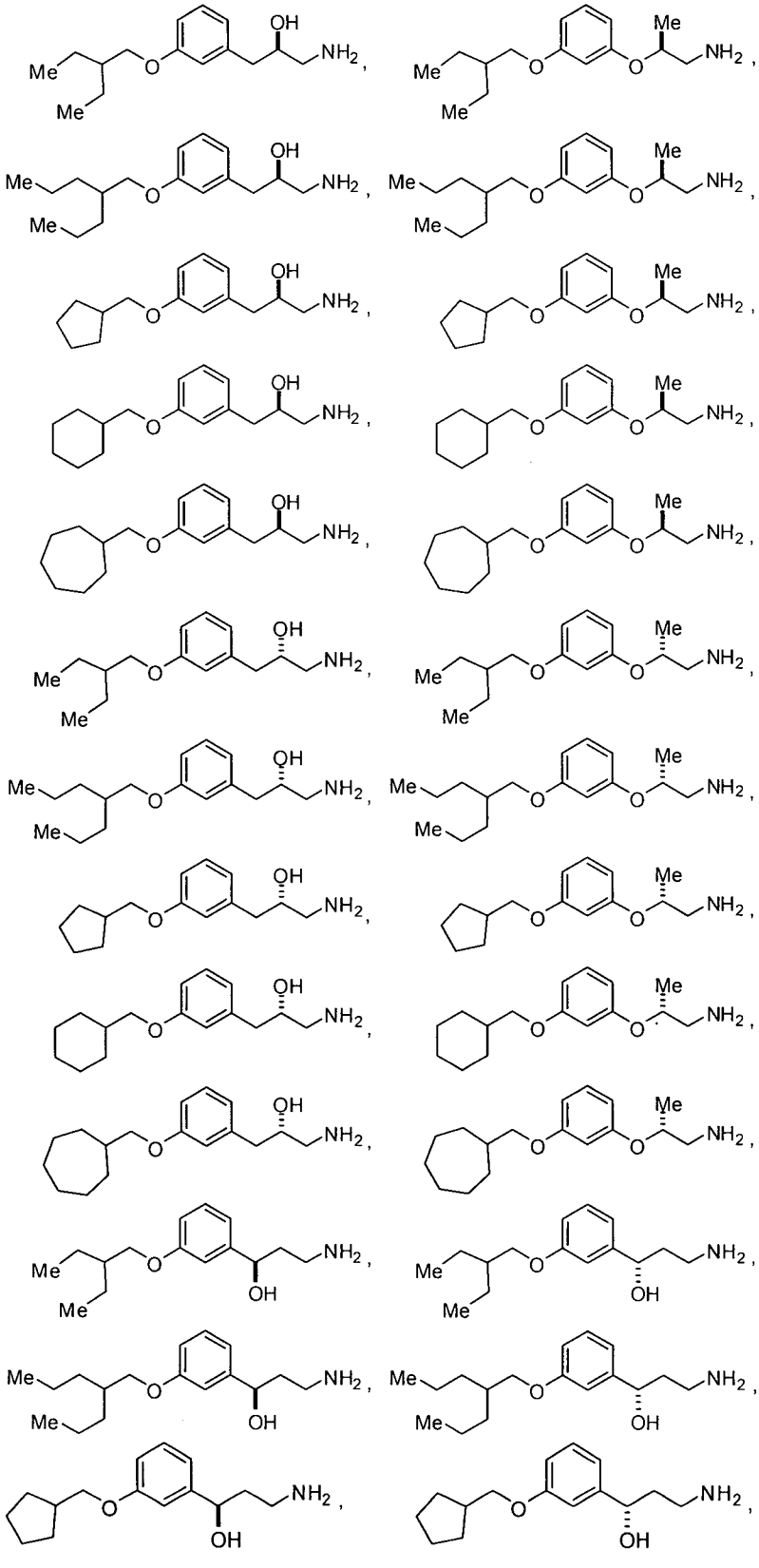
Tabla 8

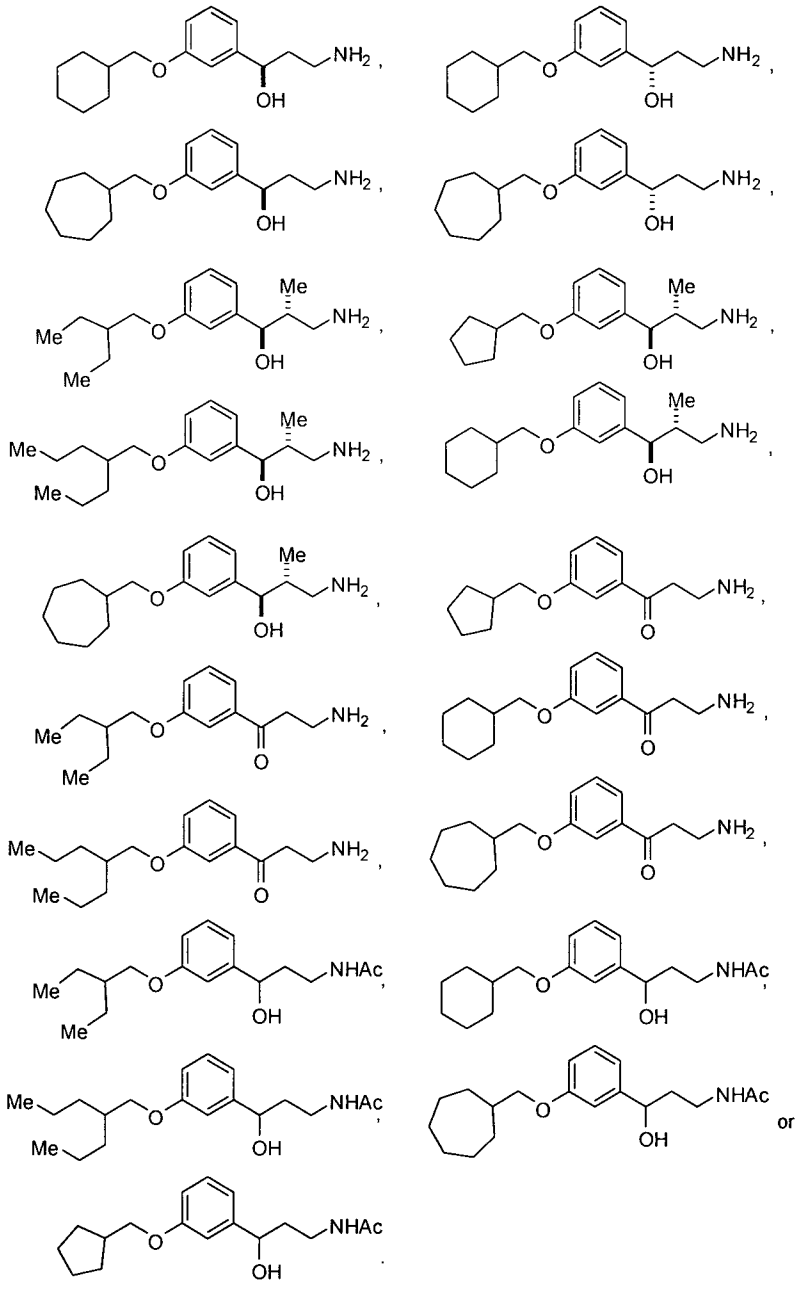
Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
127		2-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)etanol

Número de ejemplo	**Estructura**	**Nombre**
196		4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-in-1-amina
197		3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)prop-2-in-1-amina
198		3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)prop-2-en-1-amina

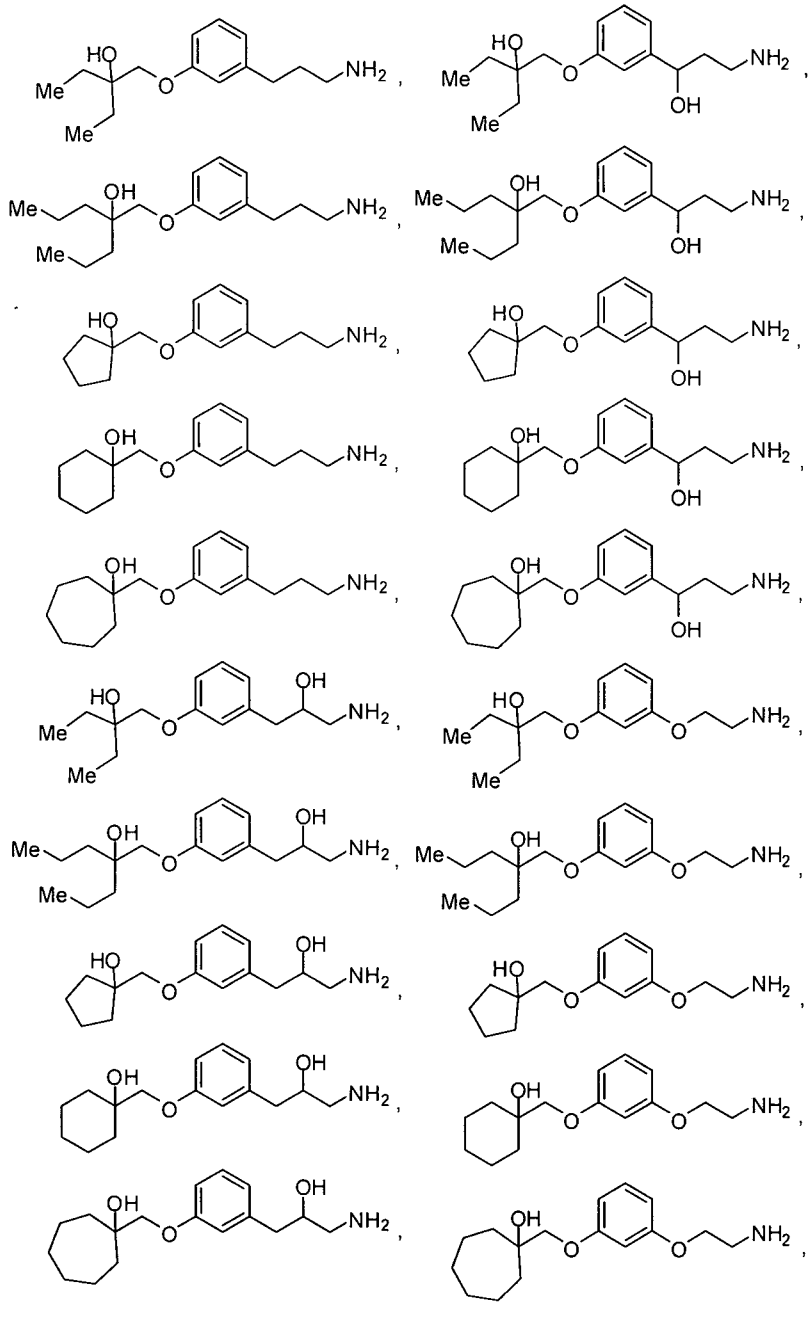
[00232] En una forma de realización adicional, es un compuesto seleccionado de:

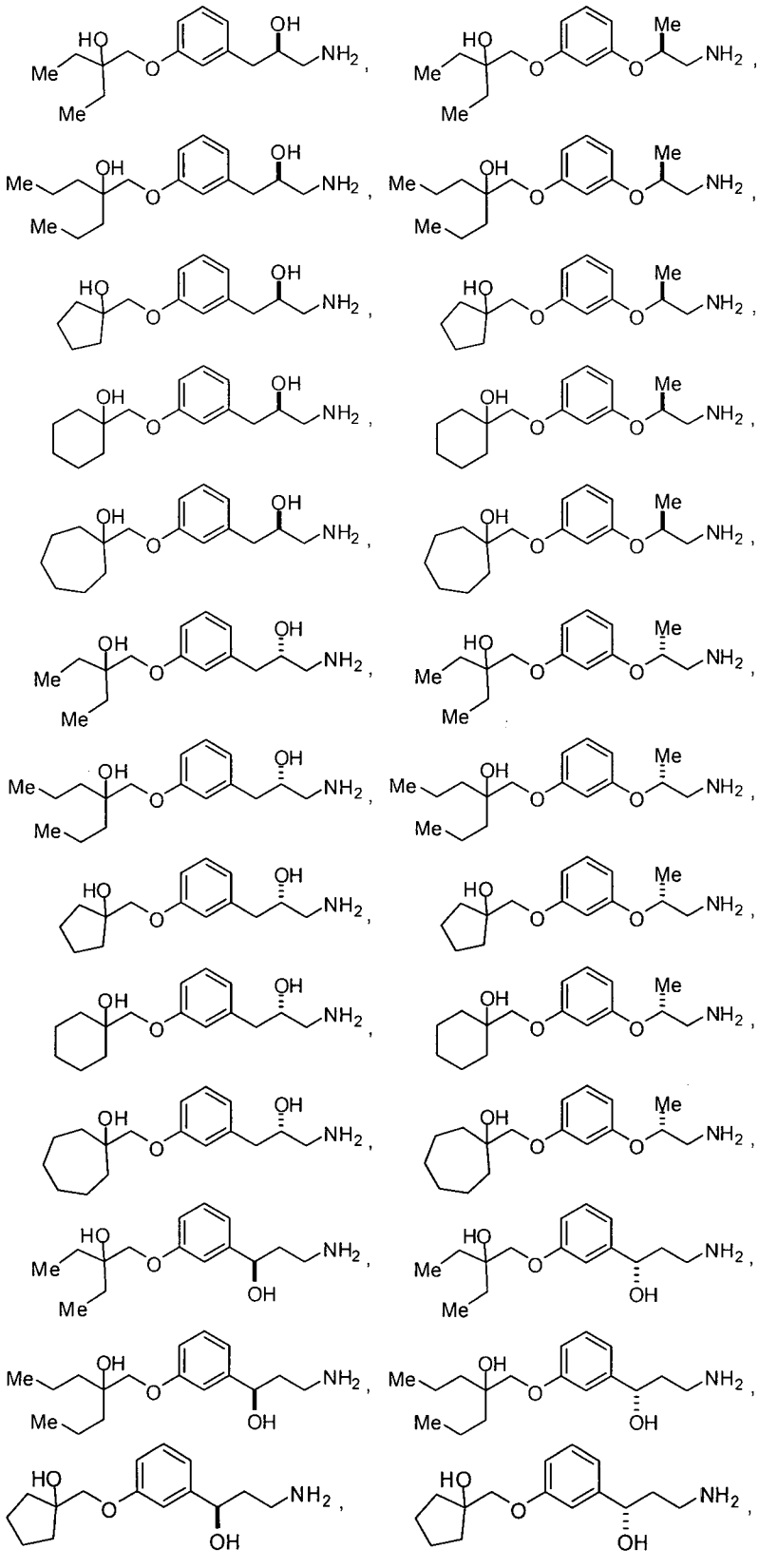


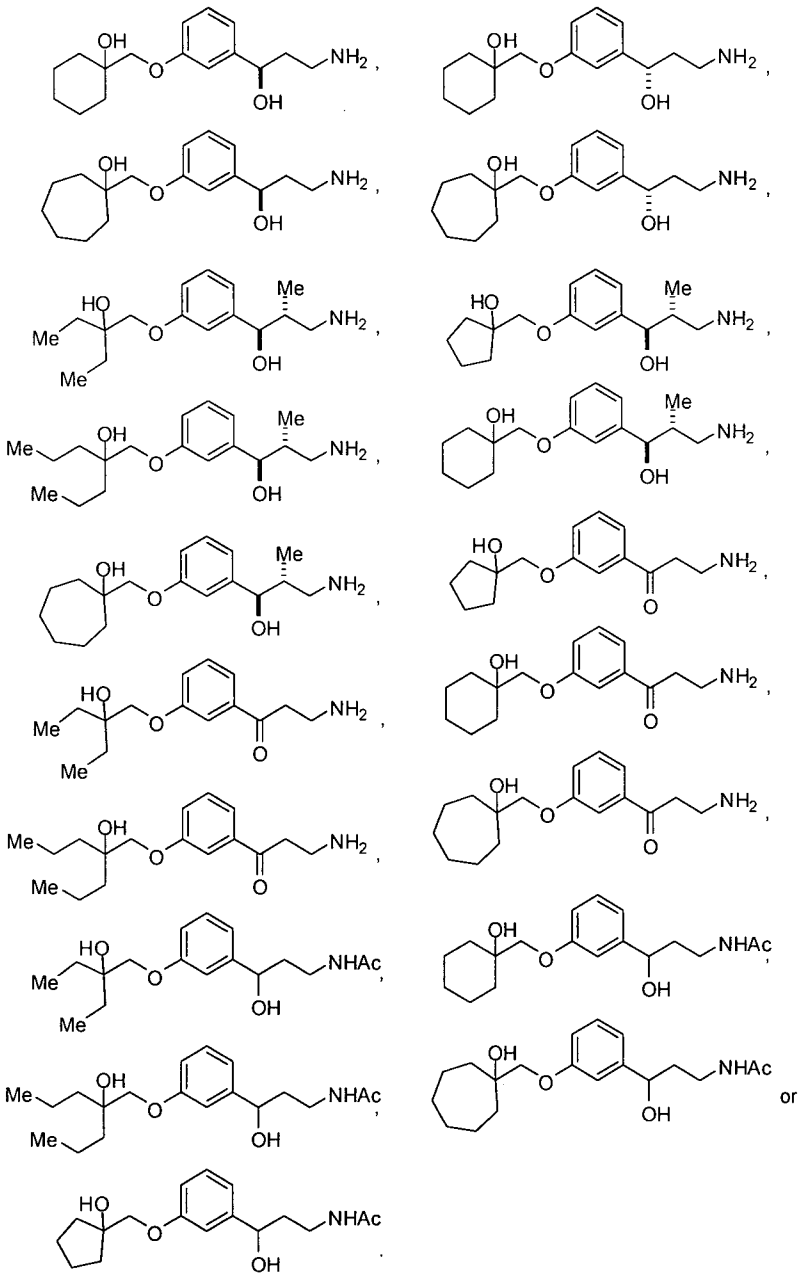




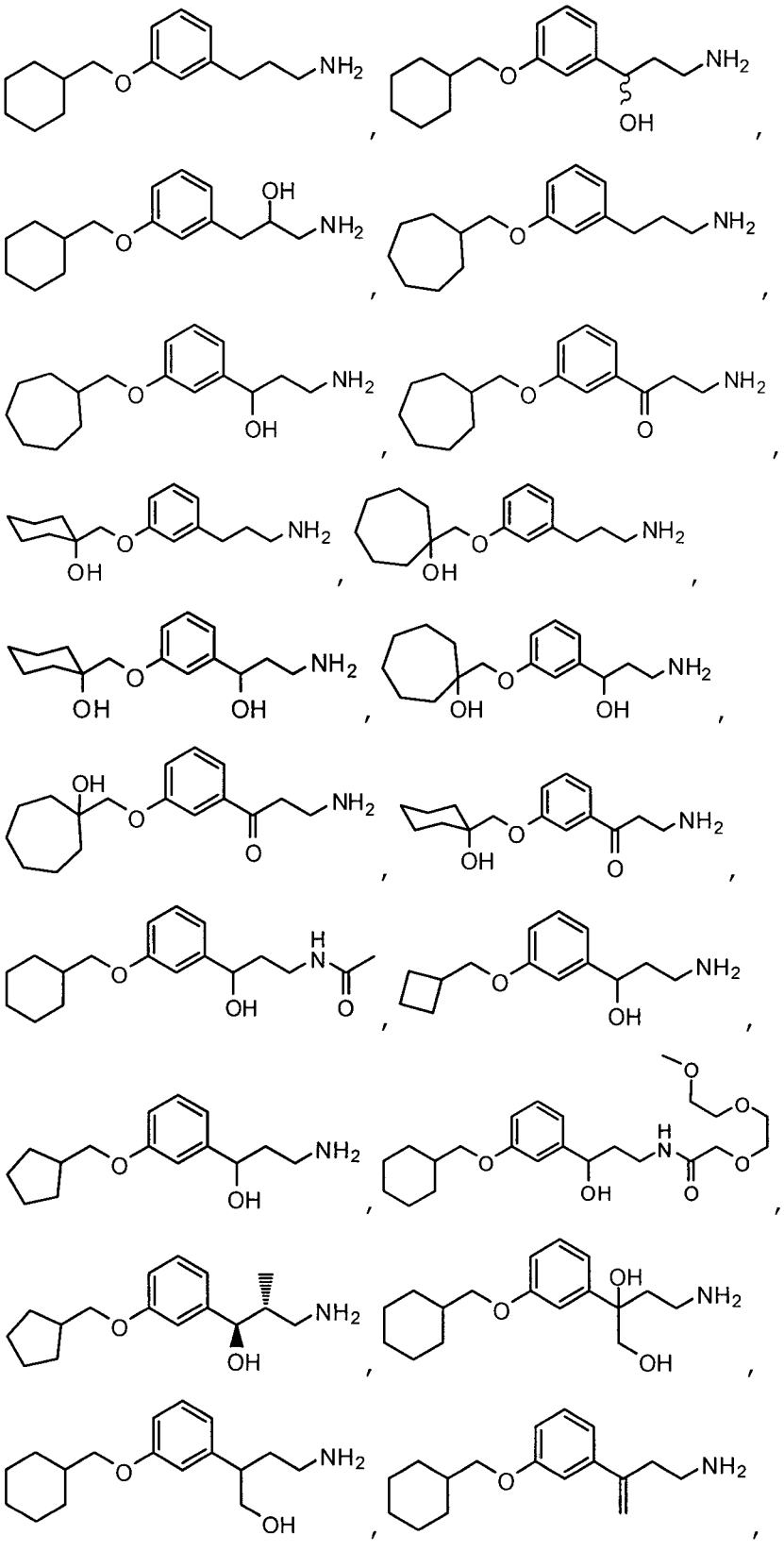
or

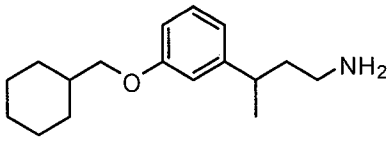
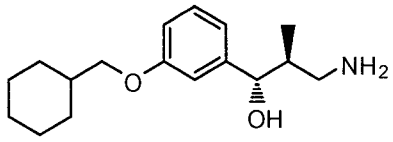
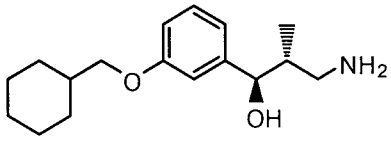
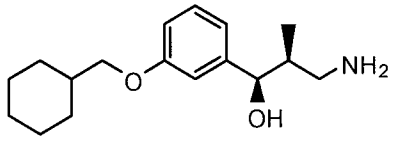
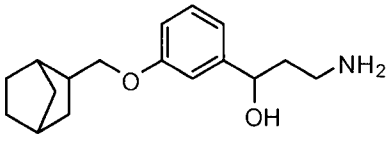
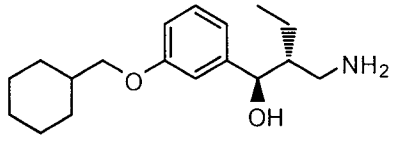
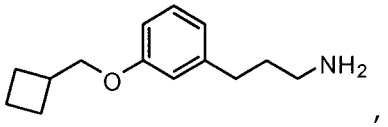
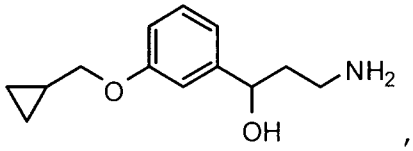
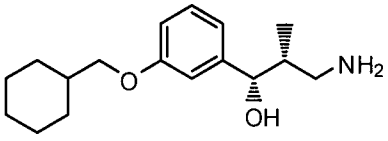
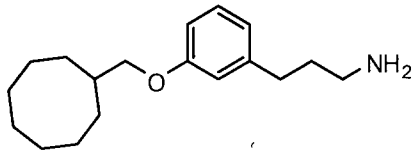
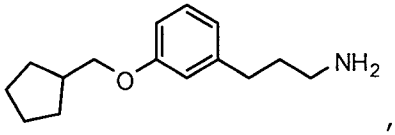
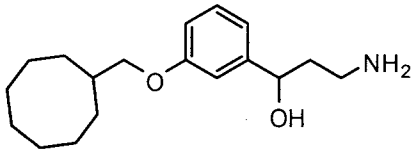
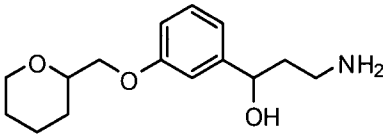
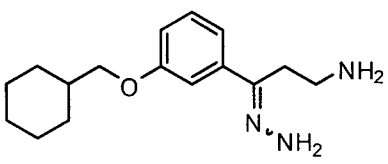
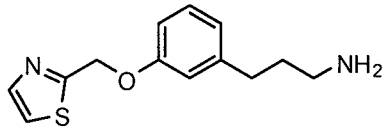


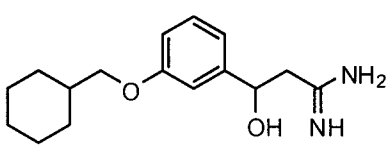
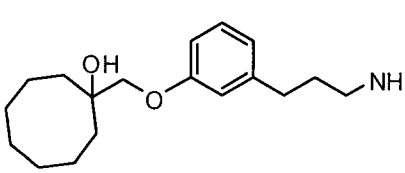


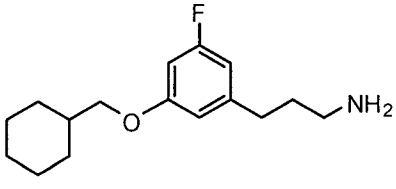


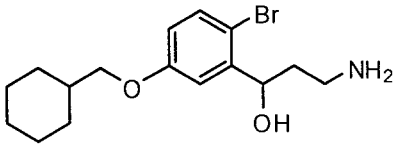
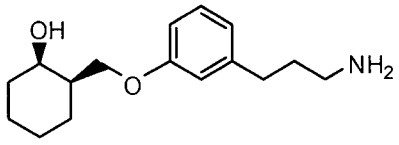
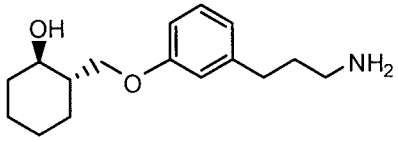
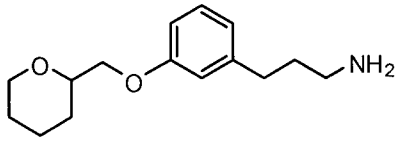
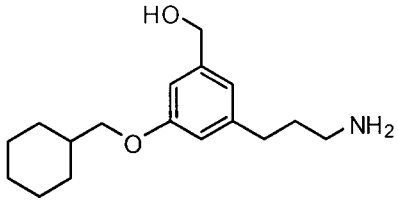
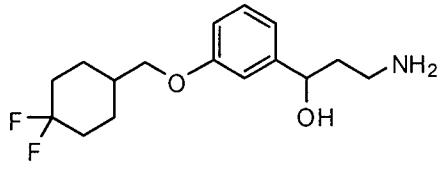
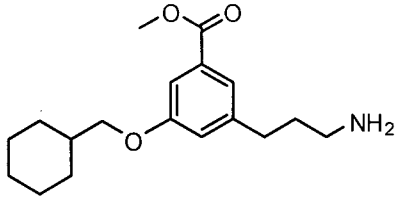
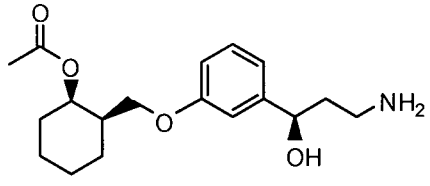
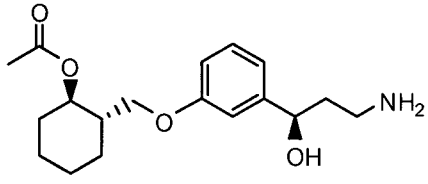
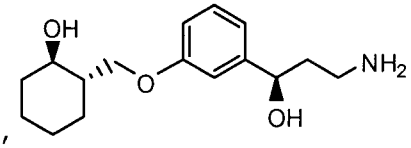
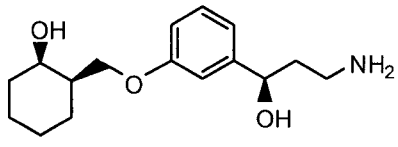
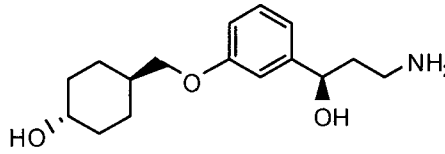
[00233] En una forma de realización adicional, es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

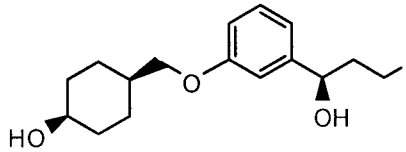
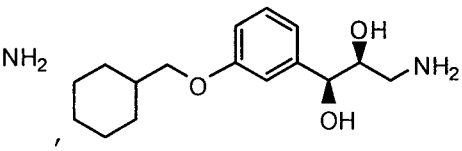
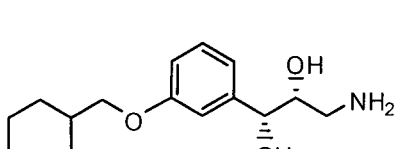
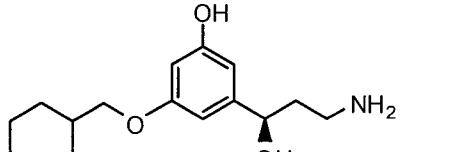


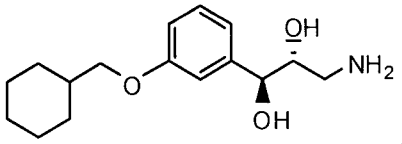
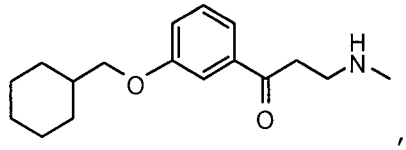
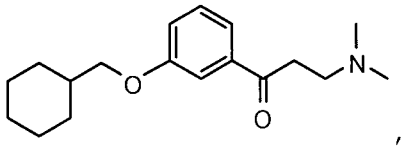
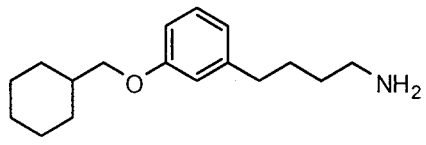
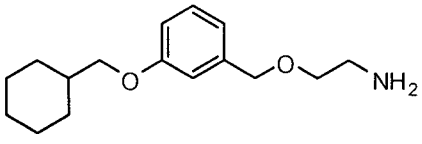
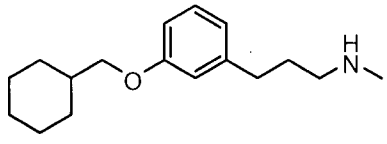
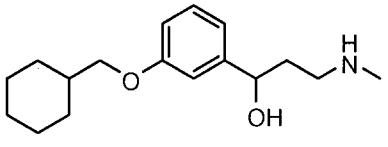
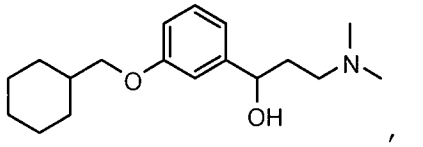
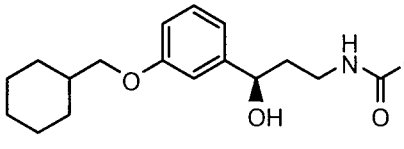
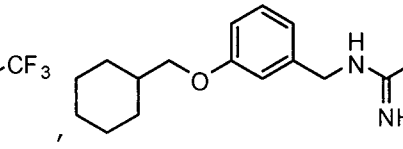
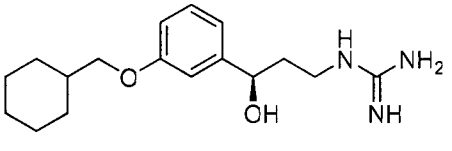
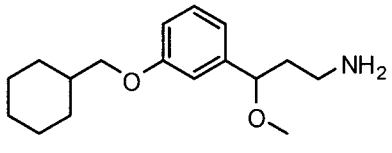
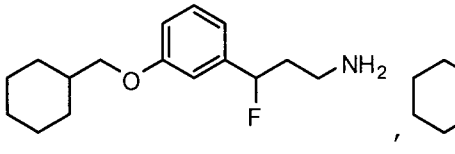
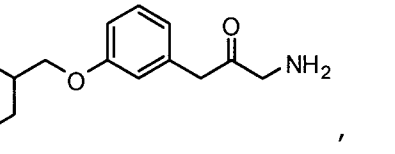
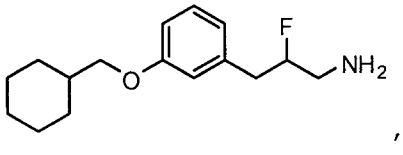
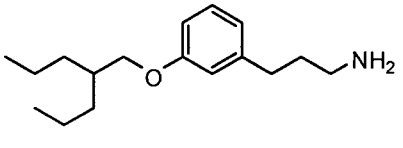
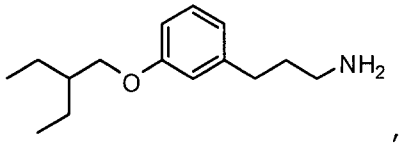
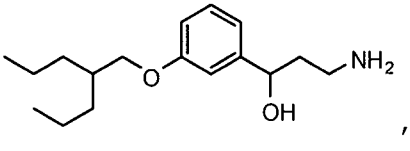
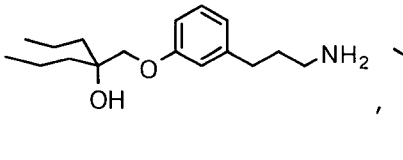
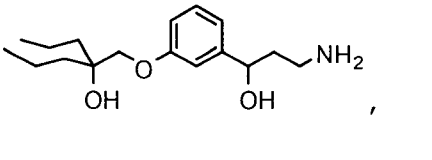
















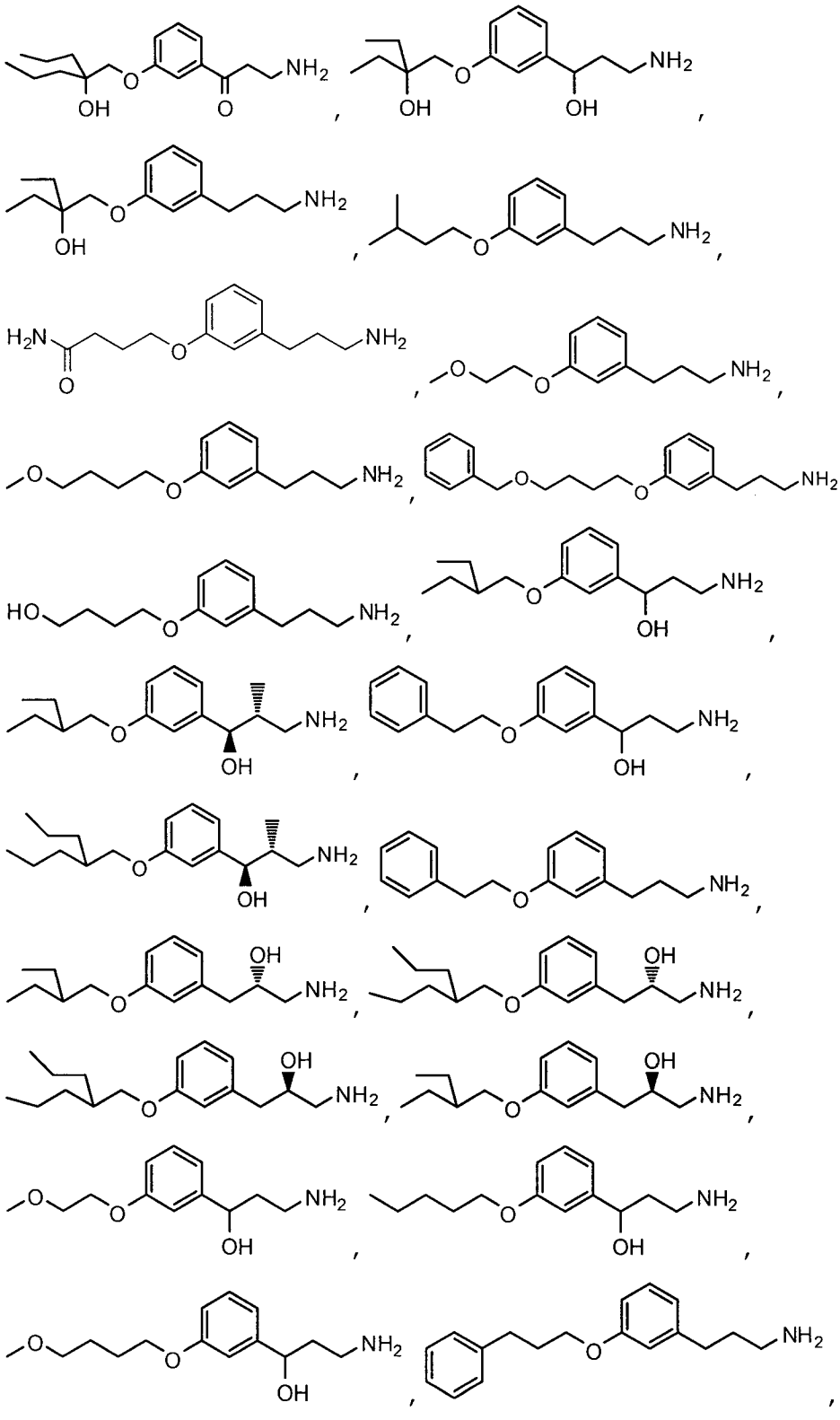



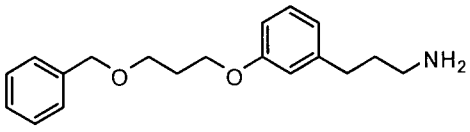
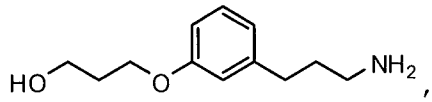
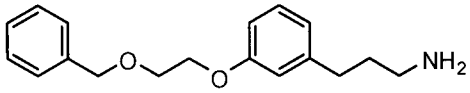
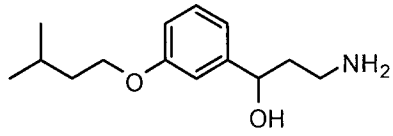
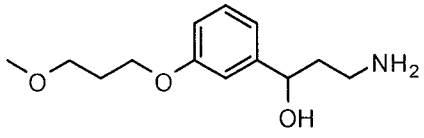
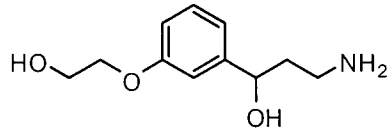
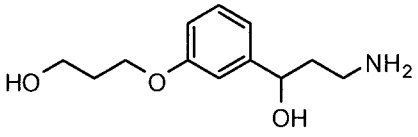
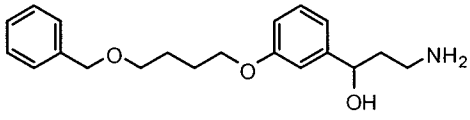
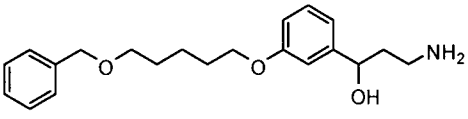
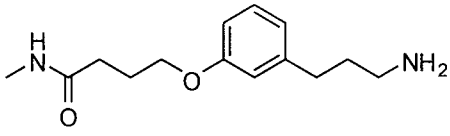
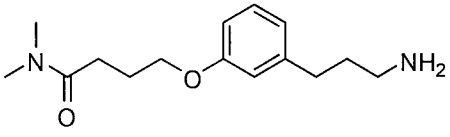
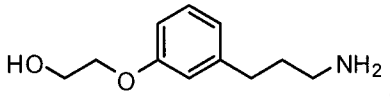
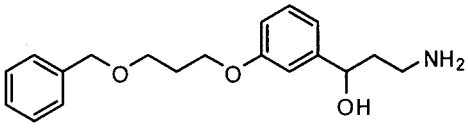
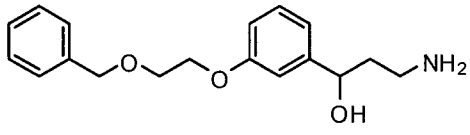
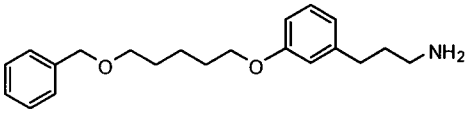
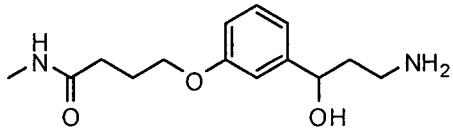
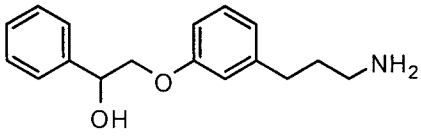
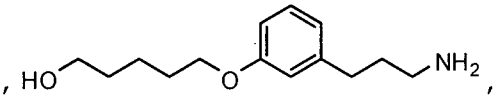
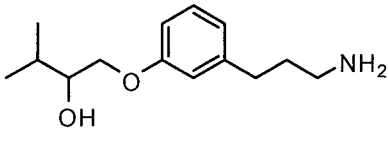
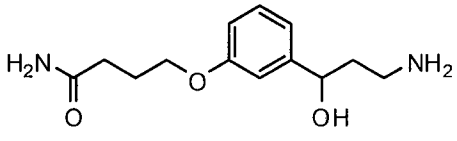
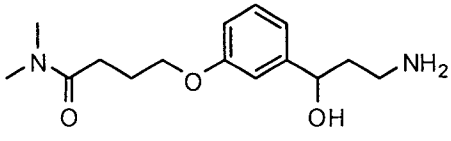
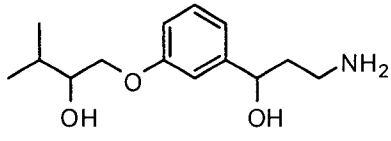


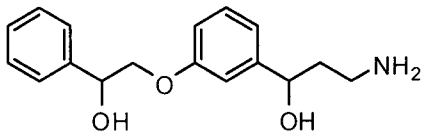
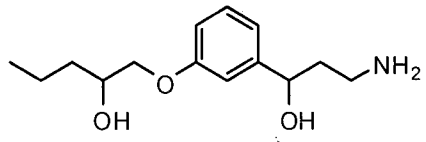
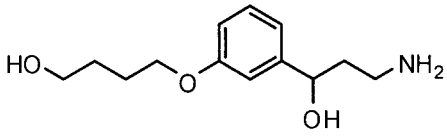
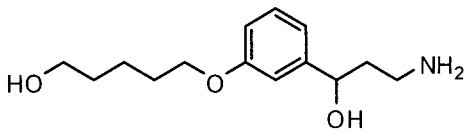
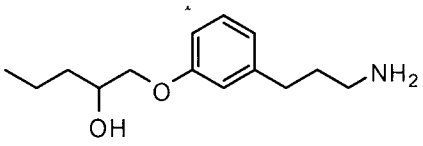
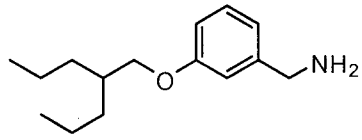
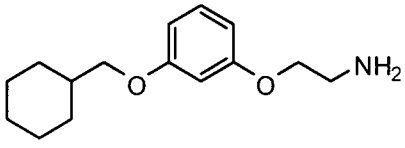
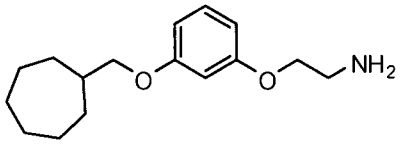
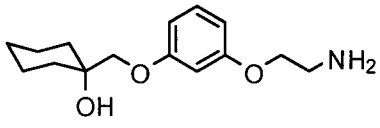
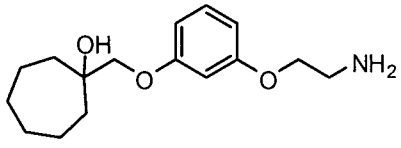
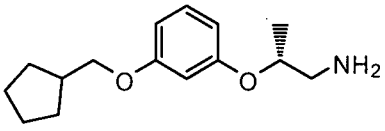
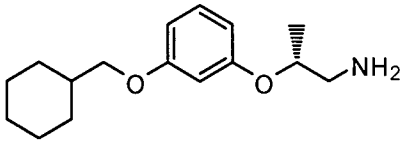
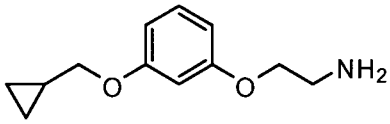
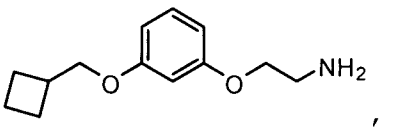
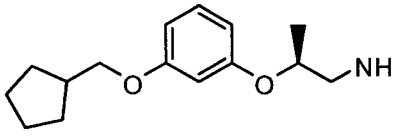
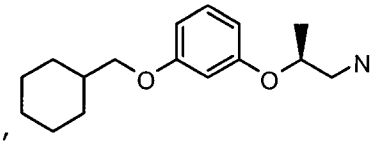
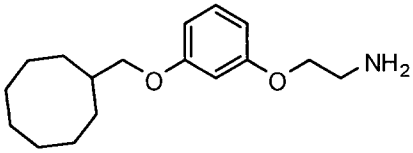
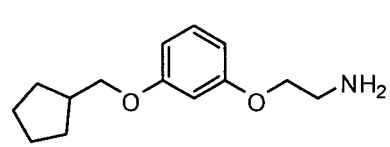
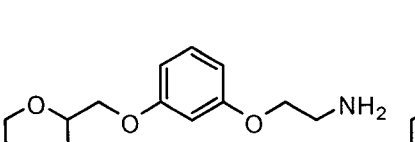
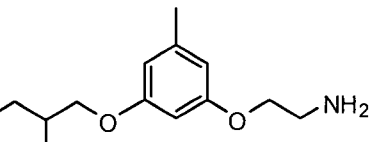













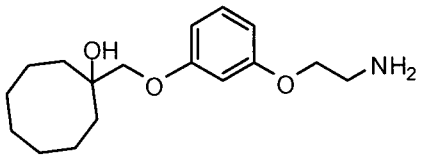
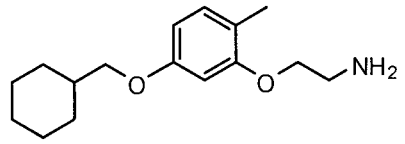
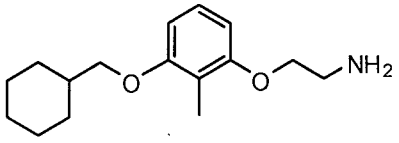
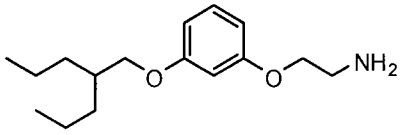
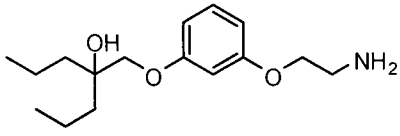
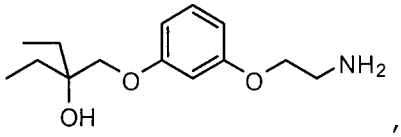
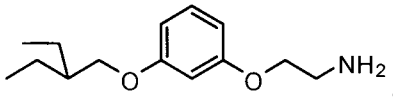
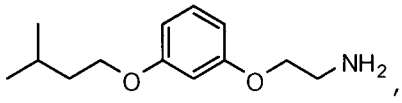
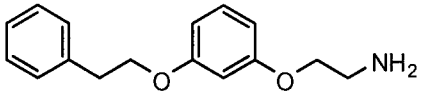
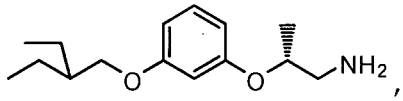
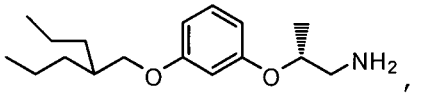
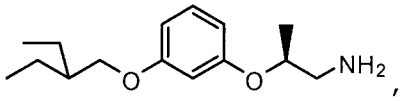
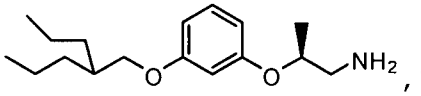
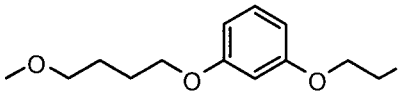
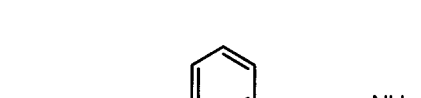





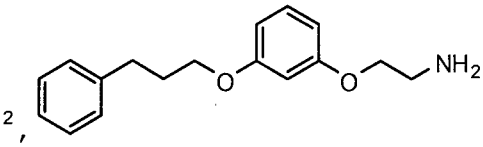
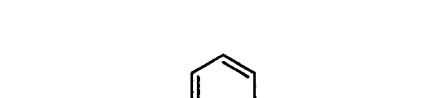
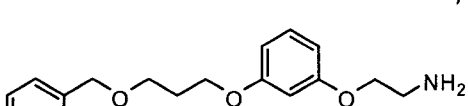
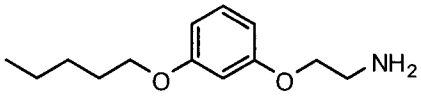





















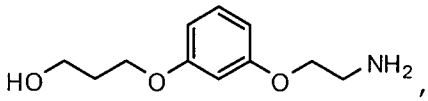
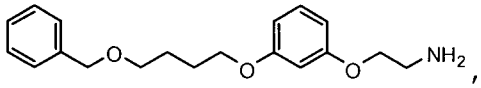
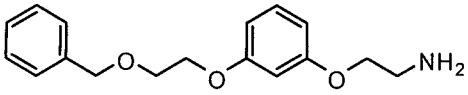
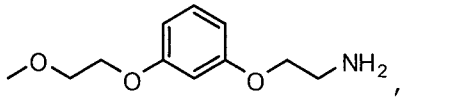
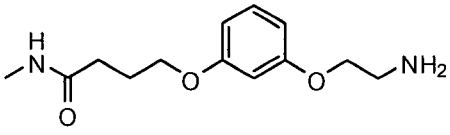
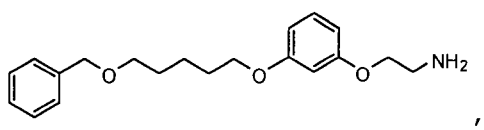


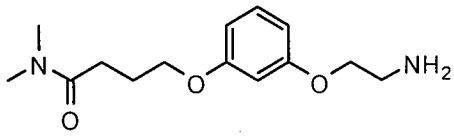
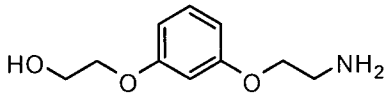
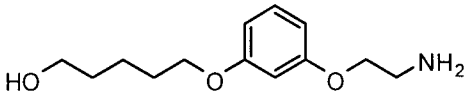
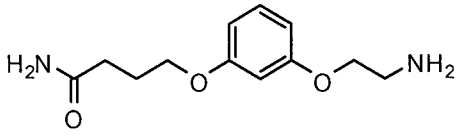
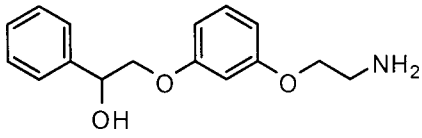
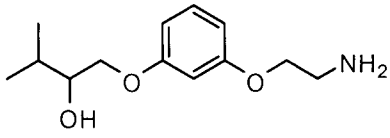
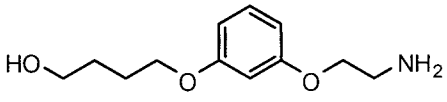
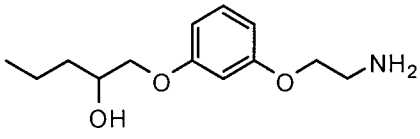
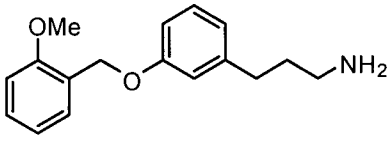
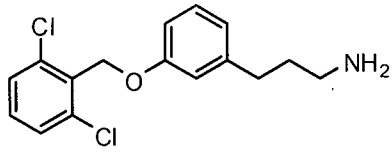
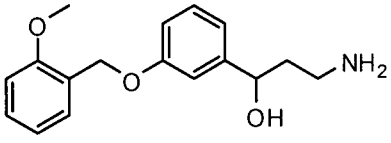
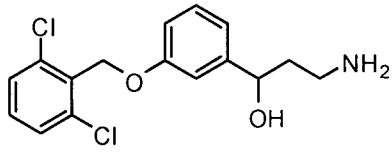
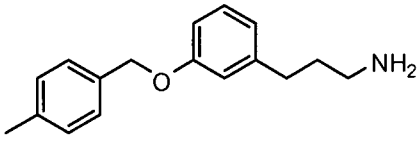
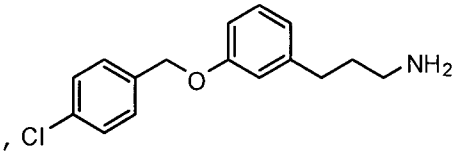























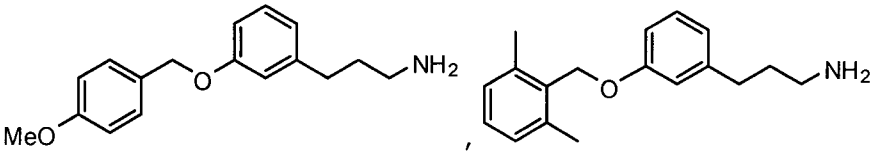
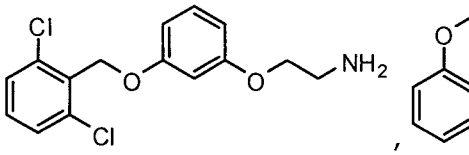





















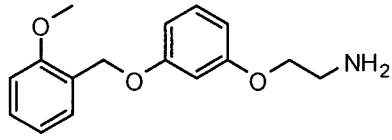
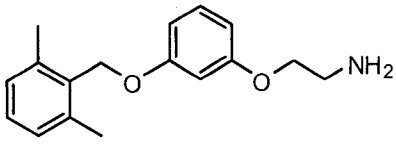
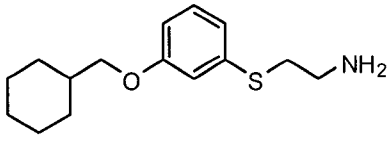
















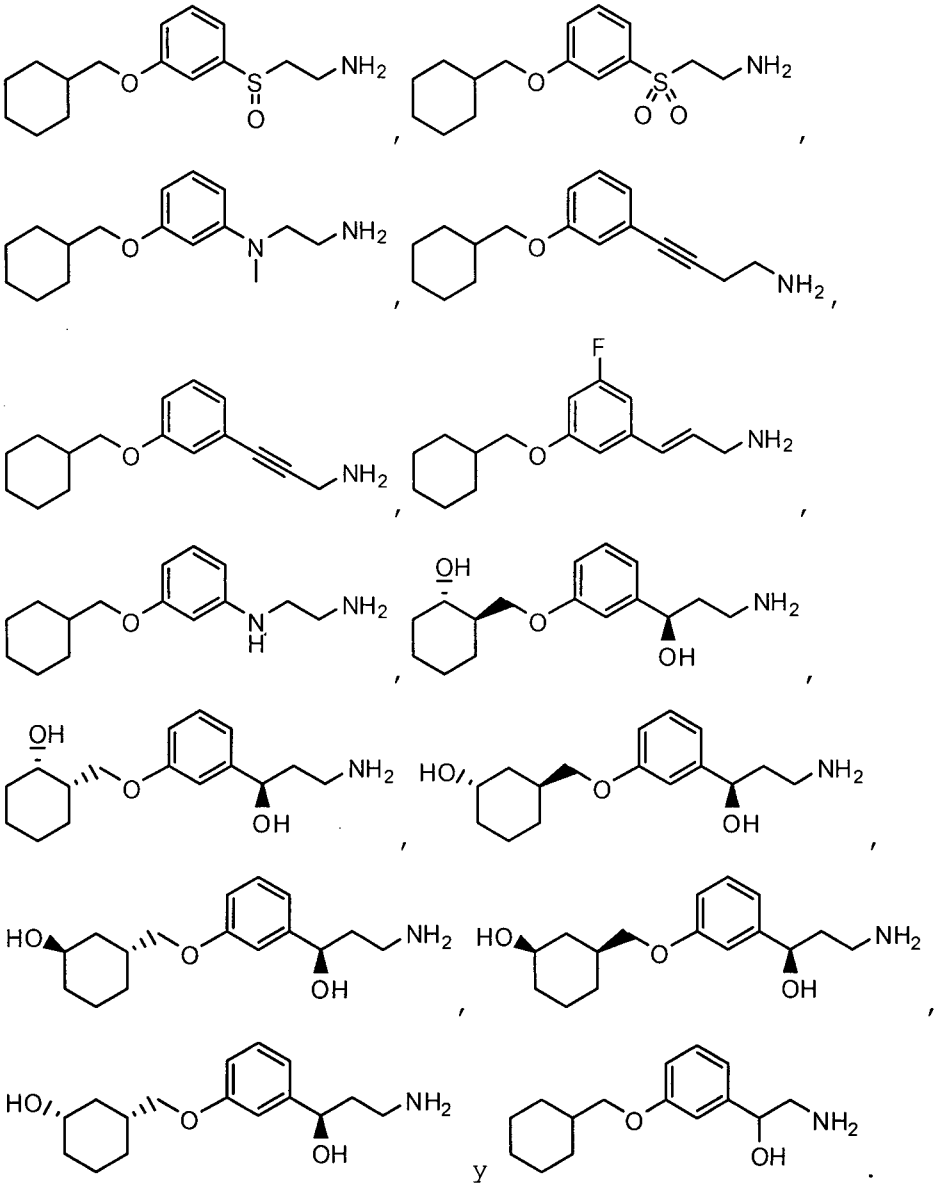







Definiciones

[00234] Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, salvo que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

[00235] Tal como se usa en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o varias

células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos por los especialistas en el arte, etc. Cuando se usan rangos en la presente para propiedades físicas, tal como peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, están incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y formas de realización específicas en la presente. El término "aproximadamente", cuando se refiere a una cantidad o a un rango numérico, significa que la cantidad o rango numérico mencionado es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y, así, la cantidad o rango numérico puede variar entre el 1% y el 15% de la cantidad o rango numérico establecidos. El término "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprender" o "que comprende" o "que tiene" o "que incluye") no excluyen aquellos en ciertas otras formas de realización, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso o similar, descritos en la presente, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

[00236] "Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

[00237] "Ciano" se refiere al radical -CN.

[00238] "Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

[00239] "Oxa" se refiere al radical -O-.

[00240] "Oxo" se refiere al radical =O.

[00241] "Tioxo" se refiere al radical =S.

[00242] "Imino" se refiere al radical =N-H.

[00243] "Hidrazino" se refiere al radical $=N-NH_2$.

[00244] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de 1 a 15 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{15}). En determinadas formas de realización, un alquilo comprende 1 a 13 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{13}). En determinadas formas de realización, un alquilo comprende 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_8). En otras formas

de realización, un alquilo comprende 5 a 15 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_{15}). En otras formas de realización, un alquilo comprende 5 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_8). El alquilo está unido al resto de la molécula por medio de un enlace simple, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y similares. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o varios de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2) donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00245] "Alquenilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En determinadas formas de realización, un alquenilo comprende 2 a 8 átomos de carbono. En otras formas de realización, un alquenilo comprende 2 a 4 átomos de carbono. El alquenilo está unido con el resto de la molécula por medio de un enlace simple, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o varios de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^a es, de modo independiente,

hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00246] "Alquinilo" se refiere a un grupo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono. En determinadas formas de realización, un alquinilo comprende 2 a 8 átomos de carbono. En otras formas de realización, un alquinilo tiene 2 a 4 átomos de carbono. El alquinilo está unido con el resto de la molécula por medio de un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o varios de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2) donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00247] "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere al una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y similares. La cadena de alquileno está unida con el resto de la molécula a través de un enlace simple y con el grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno con el resto de la molécula y con el grupo radical puede ser a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva,

una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida con uno o varios de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2) donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00248] "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y similares. La cadena de alquenileno está unida con el resto de la molécula a través de un enlace doble o un enlace simple y con el grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno con el resto de la molécula y con el grupo radical puede ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituida con uno o varios de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2) donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde

cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, salvo que se indique otra cosa.

[00249] "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos hidrocarbonados monocíclicos o multicíclicos aromáticos por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos hidrocarbonados monocíclicos o multicíclicos contiene sólo hidrógeno y carbono de 6 a 18 átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π (4n+2) cíclicos deslocalizados de acuerdo con la teoría de Hückel. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fenilo, fluorenilo, y naftilo. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tales como en "aralquilo") incluyen radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es, de modo independiente, un enlace directo o alquileno o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y R^c es un alquileno

o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, salvo que se indique otra cosa.

[00250] "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-arilo, donde R^c es una cadena de alquileno tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena de alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para una cadena de alquileno. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para un grupo arilo.

[00251] "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^d-arilo, donde R^d es una cadena de alquenileno tal como se definió con anterioridad. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida tal como se describió con anterioridad para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para un grupo alquenileno.

[00252] "Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^e-arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno tal como se definió con anterioridad. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida tal como se describió con anterioridad para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida tal como se definió con anterioridad para una cadena de alquinileno.

[00253] "Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o en puente, que tienen de 3 a 15 átomos de carbono. En determinadas formas de realización, un carbociclilo comprende 3 a 10 átomos de carbono. En otras formas de realización, un carbociclilo comprende 5 a 7 átomos de carbono. El carbociclilo está unido con el resto de la molécula

por medio de un enlace simple. El carbociclilo puede ser saturado (es decir, que contiene sólo enlaces simples de C-C) o insaturado (es decir, que contiene uno o varios enlaces dobles o triples). Un radical carbociclilo completamente saturado también se menciona como "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se menciona como "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2,2,1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanilo, y similares. Salvo que se establezca otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" incluye radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es, de modo independiente, un enlace directo o un alquileno o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y R^c es un alquileno

148

o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido, salvo que se indique otra cosa.

[00254] "Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$-carbociclilo, donde R^c es una cadena de alquileno tal como se definió con anterioridad. La cadena de alquileno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos tal como se definió con anterioridad.

[00255] "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, fluoro o yodo.

[00256] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió con anterioridad, que está sustituido con uno o varios radicales de flúor, tal como se definió con anterioridad, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y similares. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para el grupo alquilo.

[00257] "Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 12 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o en puente. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o varios átomos de nitrógeno, de estar presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido con el resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo,

octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" incluye radicales heterociclilo tal como se definió con anterioridad que están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es, de modo independiente, un enlace directo o un alquileno o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y R^c es un alquileno o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido salvo que se indique otra cosa.

[00258] "*N*-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió con anterioridad que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión con el radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical

heterociclilo. Un radical *N*-heterociclilo está opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales *N*-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, y imidazolidinilo.

[00259] "*C*-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió con anterioridad que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical *C*-heterociclilo está opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para los radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales *C*-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, y similares.

[00260] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$-heterociclilo, donde R^c es una cadena de alquileno tal como se definió con anterioridad. Si el heterociclilo es un heterociclilo con contenido de nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido a un radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para una cadena de alquileno. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para un grupo heterociclilo.

[00261] "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillos aromáticos de 3 a 18 miembros que comprende 2 a 17 átomos de carbono y de 1 a 6 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en la presente, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, en donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está

151

completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π (4n+2) cíclicos deslocalizados de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o en puente. Los heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o varios átomos de nitrógeno, de estar presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido con el resto de la molécula a través de cualquier átomo en los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrociclooctа[d]piridinilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo,

152

pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pridinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). Salvo que se establezca específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" incluye radicales heteroarilo tal como se definió con anterioridad que están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 ó 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 ó 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 ó 2), donde cada R^a es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es, de modo independiente, un enlace directo o un alquileno o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y R^c es un alquileno o cadena de alquenileno lineal o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido salvo que se indique otra cosa.

[00262] "*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió con anterioridad que contiene al menos un

nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical *N*-heteroarilo está opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para radicales heteroarilo.

[00263] "*C*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se definió con anterioridad y donde el punto de unión del radical heteroarilo con el resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical *C*-heteroarilo está opcionalmente sustituido tal como se describió con anterioridad para radicales heteroarilo.

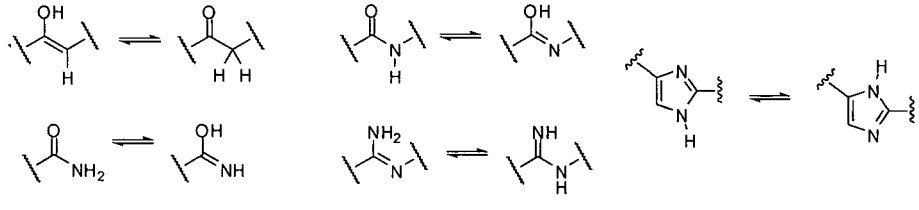
[00264] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical radical de la fórmula $-R^c$-heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileno tal como se definió con anterioridad. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para una cadena de alquileno. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido tal como se definió con anterioridad para un grupo heteroarilo.

[00265] Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o varios centros asimétricos y, así, pueden producir enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden estar definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o como (D) o (L) para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros *E* como Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). Del mismo modo, también están incluidos todos los posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas.

[00266] Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. Por ello, se contemplan diversos estereoisómeros y sus mezclas e incluyen "enantiómeros" que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes en espejo no superponibles entre sí.

[00267] Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento protónico de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles por migración de un átomo de hidrógeno, acomplañados por un cambio de un enlace simple y un enlace doble adyacente. En soluciones donde la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluso temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de pares tautoméricos incluyen:

[00268]



[00269] "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye instancias en las que se producen el evento o la circunstancia e instancias en las que no se producen. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

[00270] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales por adición de ácidos como sales por adición de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos

derivados de amina unidos a alcoxifenilo descritos en la presente comprende cualquier y todas las formas salinas farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente son sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables.

[00271] "Sal por adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de las bases libres, que no son indeseables biológicamente o desde otro punto de vista, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso, y similares. También están incluidas las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcandioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de ejemplo incluyen así sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógeno-fosfatos, dihidrógeno-fosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencensulfonatos, toluensulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metansulfonatos, y similares. También están contempladas las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S. M. et al.,

"Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997), que se incorporan por referencia en su totalidad). Las sales por adición de ácidos de compuestos básicos se pueden preparar poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con métodos y técnicas con las que un experto de la técnica es familiar.

[00272] "Sal por adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los ácidos libres que no son biológicamente indeseables o desde otro punto de vista. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Las sales por adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio, de hierro, de cinc, de cobre, de manganeso, de aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Ver Berge et al., *supra*.

[00273] "Compuesto no retinoide" se refiere a cualquier compuesto que no es un retinoide. Un retinoide es un compuesto que tiene un esqueleto de diterpeno que posee un anillo trimetilciclohexenilo y una cadena de polienos que termina en un

157

grupo terminal polar. Los ejemplos de retinoides incluyen retinaldehído e imina/hidrazida/oxima derivado, retinol y cualquier éster derivado, retinilamina y cualquier amida derivada, ácido retinoico y cualquier éster o amida derivados. Un compuesto no retinoide puede comprender, a pesar de no requerirlo, un grupo cíclico interno (por ejemplo, grupo aromático). Un compuesto no retinoide puede contener, a pesar de no requerirlo, un grupo amina unido con alcoxifenilo.

[00274] Tal como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se usa de manera indistinta en la presente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseables que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio preventivo. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación o mejora del trastorno subyacente en tratamiento. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o varios de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente puede seguir afectado por el trastorno subyacente. Para un beneficio preventivo, las composiciones se pueden administrar al paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un paciente que reporta uno o varios de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso a pesar que no haber hecho una diagnosis de esta enfermedad.

[00275] "Profármaco" indica un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto profarmacológico ofrece a menudo ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard,

H., Design de Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam).

[00276] Se provee una discusión en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en su totalidad por referencia en la presente.

[00277] El término "profármaco" también incluye cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo in vivo cuando este profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, tal como se describe en la presente, se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de modo tal que se cliven las modificaciones, ya sea por manipulación de rutina o in vivo, en el compuesto activo principal. Los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxi, amino o mercapto está unido con cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto se administra a un sujeto mamífero, se cliva para formar un grupo hidroxi libre, un grupo amino libre o un grupo mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos, y similares.

Preparación de los compuestos derivados de amina unidos con alcoxifenilo

[00278] Los compuestos usados en las reacciones descritas en la presente se preparan de acuerdo con las técnicas de síntesis orgánicas conocidas por los especialistas en la técnica, a partir de productos químicos disponibles en comercios y/o de compuestos descritos en la literatura química. "Productos químicos disponibles en comercios" se obtienen de fuentes comerciales estándar incluyendo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, incluyendo Sigma Chemical y

Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Physons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall U.K.), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall U.K.), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel of Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

[00279] Se identifican métodos conocidos por los especialistas en el arte a través de diversos libros y bases de datos de referencia. Los libros y tratados de referencia que detallan la síntesis de los reactivos de utilidad en la preparación de compuestos descritos en la presente o que proveen referencias a artículos que describen la preparación incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations", 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Los libros y tratados de referencia apropiados adicionales que detallan la síntesis de reactivos de utilidad en la preparación de compuestos descritos en la presente o que proveen referencias a artículos que describen la preparación incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic

Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patay, S. "Patay's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L. D. et al. "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

[00280] También se pueden identificar reactivos específicos y análogos a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por medio del Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en bibliotecas en su mayoría públicas y de universidades, así como a través de bases de datos en línea (la American Chemical Society, Washington, D.C., se puede contactar para mayores detalles). Los productos químicos que son conocidos pero que no están comercialmente disponibles en catálogos se pueden preparar por medio de empresas de síntesis químicas comunes, donde muchas de las empresas de suministro químico estándar (por ejemplo, los enumerados más arriba) proveen servicios de síntesis habituales. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de amina unidos a alcoxifenilo descrita en la presente es P. H. Stahl & C. G. Wermut "Handbook of

Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002.

[00281] Los compuestos revelados en la presente se pueden preparar de una manera gradual que incluye la alquilación de un fenol y la construcción de un ligador en la amina.

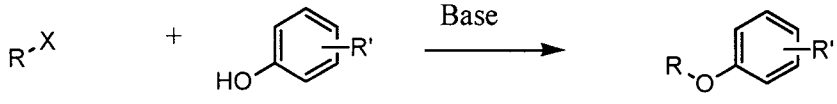
Alquilación:

[00282] Los métodos A - B que siguen describen diversos enfoques para la alquilación.

[00283] Más específicamente, el método A ilustra la construcción de un intermediario de alcoxi (**A-3**) a través de la alquilación de un fenol (**A-2**). El agente de alquilación (**A-1**) comprende un resto (X) reactivo en el hidrógeno ácido de fenol. X puede ser, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato, triflato y similares. Como se muestra, el proceso de alquilación elimina una molécula de HX.

[00284] Se puede usar una base para facilitar la desprotonación del fenol. Las bases apropiadas son típicamente bases suaves tales como carbonatos alcalinos (por ejemplo, K_2CO_3). Según X, se pueden usar otros reactivos (por ejemplo, PPh_3 en combinación con DEAD) para facilitar el proceso de alquilación.

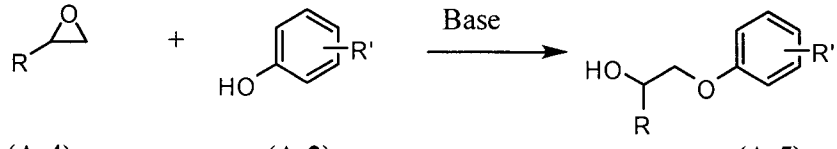
Método A



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

[00285] El método B muestra la construcción de un intermediario de alcoxi (**A-5**) a través de la apertura del anillo de un epóxido (**A-4**).

Método B



(A-4) **(A-2)** **(A-5)**

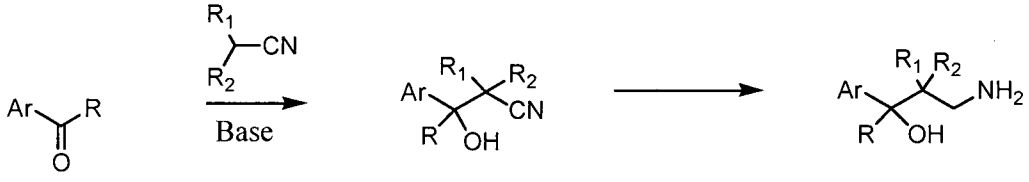
Formación de cadena lateral y modificación

[00286] Los métodos C-P que siguen describen diversos enfoques para la formación de la cadena lateral y modificaciones.

[00287] Hablando en general, se puede acoplar un derivado de arilo apropiadamente sustituido (por ejemplo, alcoxifenilo) con un diverso rango de cadenas laterales, que luego se pueden modificar para proveer las ligaciones finales y los restos con contenido de nitrógeno de compuestos revelados en la presente.

[00288] El método C ilustra una condensación de aldol entre un arilaldehído o arilcetona con un reactivo de nitrilo que comprende al menos un α-hidrógeno. El intermediario de condensación resultante también se puede reducir en la amina ($-NH_2$).

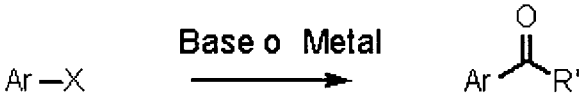
Método C



R = H, Me, CF_3

[00289] El método D muestra una reacción de acilación para formar una ligación a base de cetona. Un experto en el arte reconocerá que el grupo R' comprende grupos funcionales que también se pueden modificar.

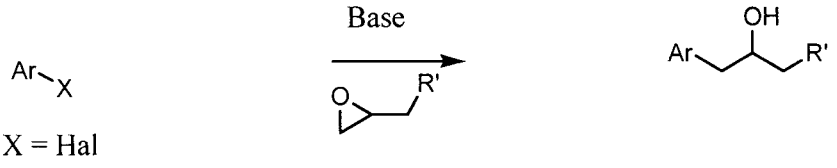
Método D



X = Br, I

[00290] El método E muestra una reacción de apertura de anillo de un reactivo de epóxido para formar una ligación de cadena lateral de carbono 3. R' también se puede modificar.

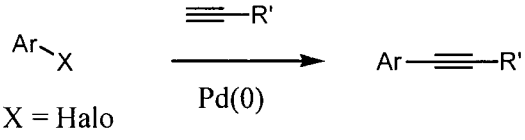
Método E



X = Hal

[00291] El método F muestra la formación de un enlace triple a base de una reacción de Sonogashira. Típicamente, se usa catalizador de paladio (0) en combinación con una base para acoplar un haluro de arilo con un derivado de acetileno. R' también se puede modificar, tal como se describe en la presente. El enlace de acetileno también se puede modificar, por ejemplo, por hidrogenación para proveer ligación de alquileno o alquenileno.

Método F

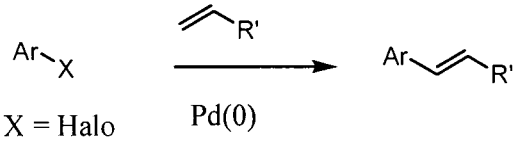


X = Halo

[00292] Los catalizadores de paladio apropiados para las reacciones de acoplamiento son conocidos por los especialistas en la técnica. Los catalizadores de paladio (0) de ejemplo incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) [$Pd(PPh_3)_4$] y tetrakis(tri(*o*-tolilfosfina)paladio (0), tetrakis(dimetilfenilfosfina)paladio (0), tetrakis(tris-p-metoxifenilfosfina)paladio (0) y similares. Se entiende que una sal de paladio (II) también se puede usar, que genera el catalizador de paladio (0) *in situ*. Las sales de paladio (II) incluyen, por ejemplo, diacetato de paladio [$Pd(OAc)_2$], diacetato de bis(trifenilfosfina)-paladio y similares.

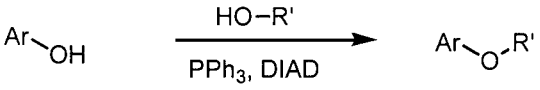
[00293] El método G muestra la formación de una ligación de enlace doble en base a una reacción de Heck. Típicamente, se usa catalizador de paladio (0) en combinación con una base para acoplar un haluro de arilo con un derivado de vinilo. R' también se puede modificar, tal como se describe en la presente.

Método G



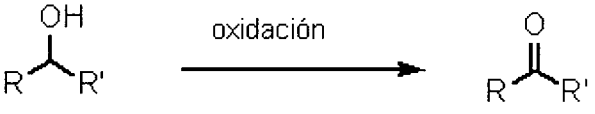
[00294] Los métodos H-P ilustran uniones de restos de cadena lateral por medio de heteroátomos. El método H muestra un precursor de cadena lateral (R'OH) unido con un derivado de arilo a través de un átomo de oxígeno en una reacción de condensación en donde se elimina una molécula de agua. R' comprende grupos funcionales que también se pueden modificar para preparar ligaciones y restos con contenido de nitrógeno de los compuestos revelados en la presente.

Método H

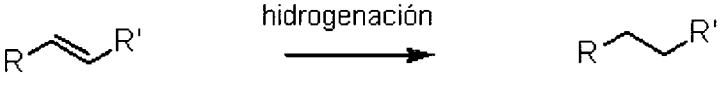


[00295] Se pueden llevar a cabo modificaciones adicionales o alternativas de acuerdo con los métodos ilustrados más abajo.

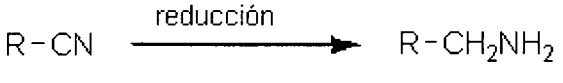
Método I



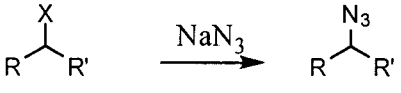
Método J



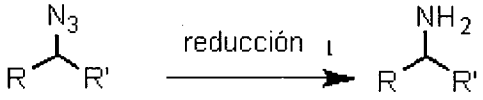
Método K



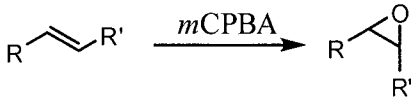
Método L



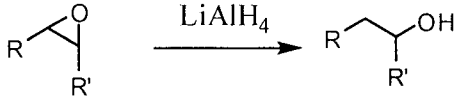
Método M



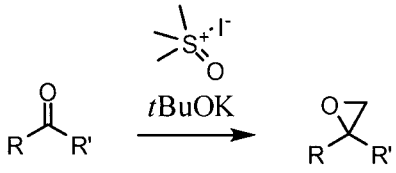
Método N



Método O

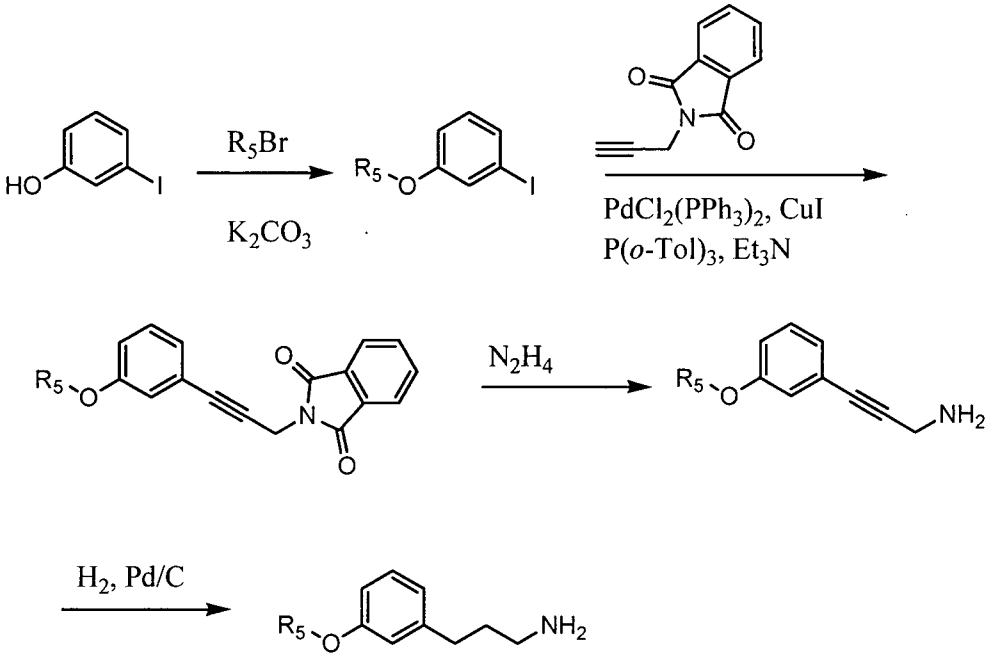


Método P



[00296] El Esquema I ilustra una secuencia de síntesis completa para preparar un compuesto revelado en la presente.

Esquema I



[00297] En el Esquema I, el intermediario de alcoxi se forma por alquilación de un fenol. La cadena lateral se introduce a través de un acoplamiento de Sonogashira. La desprotección de la

amina, seguida de hidrogenación del acetileno da el compuesto meta. También se pueden derivar otros restos con contenido de nitrógeno de la amina terminal, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

[00298] Además de los esquemas de reacción genéricos y los métodos tratados con anterioridad, también se proveen otros esquemas de reacción de ejemplo para ilustrar métodos para preparar cualquier compuesto de las fórmulas (A)-(E), (I), (II), (IIa), (IIb) descritos en la presente o cualquiera de sus estructuras de subgénero.

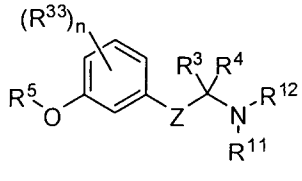
El tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos

[00299] En una forma de realización adicional, es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, es el compuesto no retinoide en donde el valor ED_{50} se mide después de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En otra forma de realización, es el compuesto no retinoide, en donde el compuesto no retinoide es un compuesto de alcoxilo. En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente.

[00300] En una forma de realización adicional, es un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde

el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 0,1 μM o menos. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con un IC_{50} de aproximadamente 0,01 μM o menos. En otra forma de realización, el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol es un compuesto no retinoide. En una forma de realización adicional, es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

[00301] En una forma de realización adicional, es un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de un compuesto de la fórmula (F) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



fórmula (F)

en donde,

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ 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, alquenilo, 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_1-C_15, carbociclialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos

un enlace directo, y R^{10} y R^{2} forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{6}, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00302] En una forma de realización adicional, es un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto de la fórmula (F). En otra forma de realización, es el método que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, es el método que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[00303] En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, es el método de

tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[00304] En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de cono-bastones, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos retinales, retinopatía de la premadurez o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía, y un trastorno retinal asociado con sida. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto tal como se describe en la presente que da como resultado una reducción del pigmento de

lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

[00305] En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F). En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es un método de inhibición de adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

[00306] En otra forma de realización, es un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F). En otra forma de realización, es un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

[00307] En otra forma de realización, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (F).

[00308] En una forma de realización adicional, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la

administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es el método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto, en donde la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, reduciendo así la isquemia en el ojo.

[00309] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente. En otra forma de realización, es el método de inhibición de neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto, en donde la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

[00310] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F). En una forma de realización

adicional, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide tal como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe en la presente.

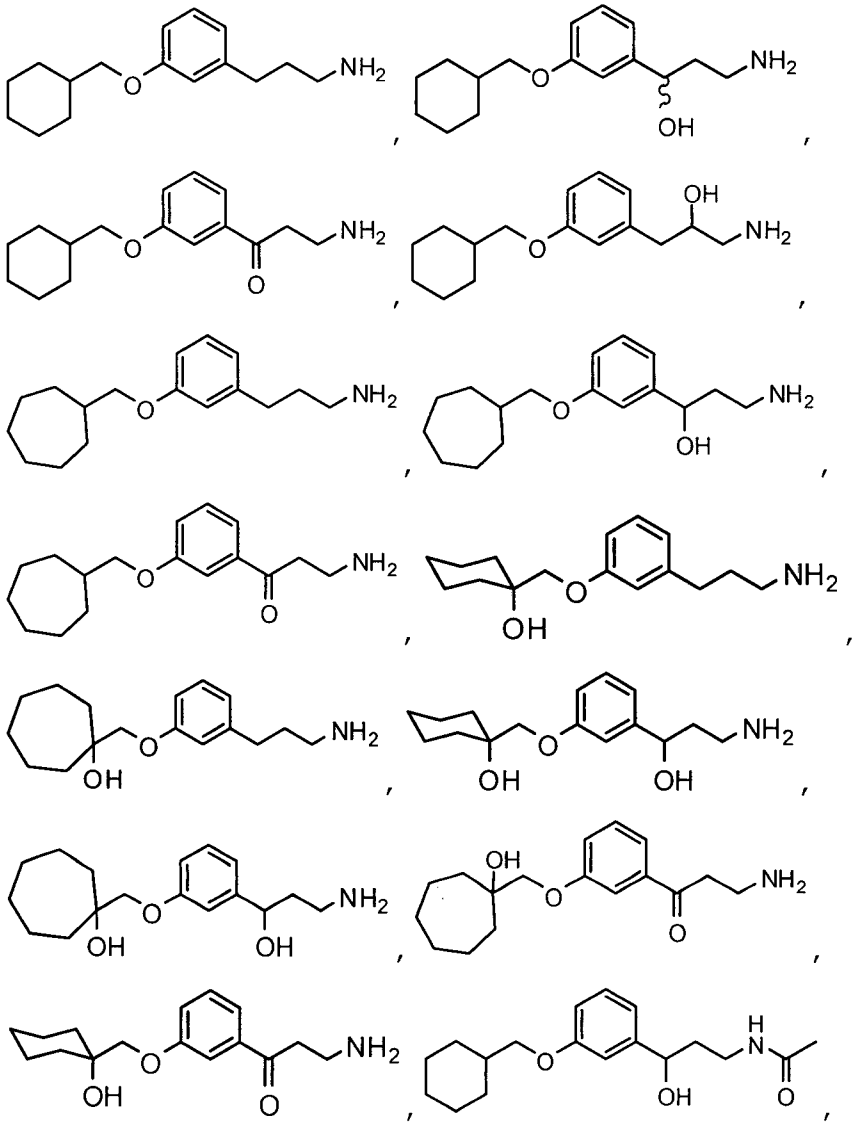
[00311] En otra forma de realización, es el método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal. En otra forma de realización, es el método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

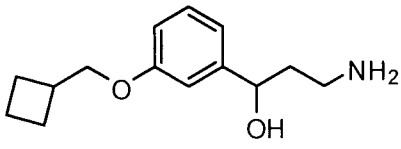
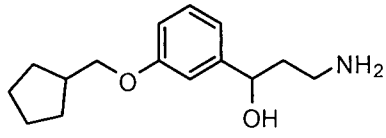
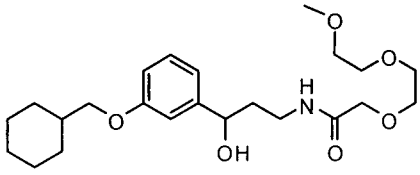
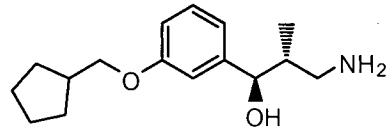
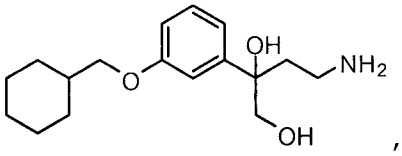
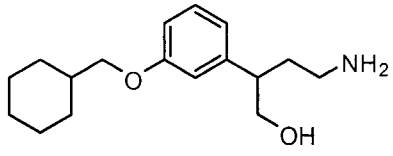
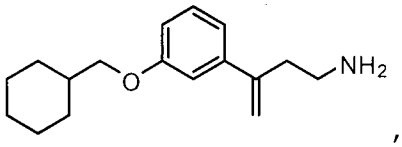
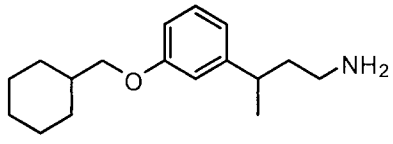
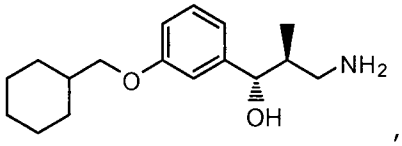
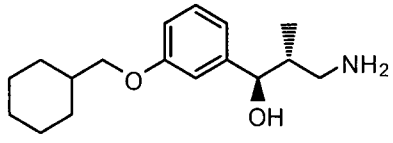
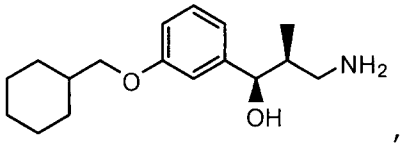
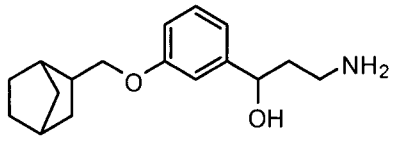
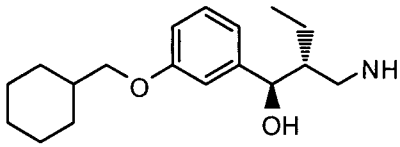
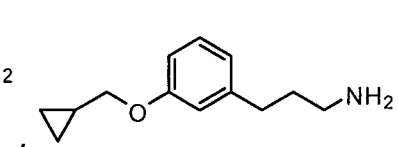
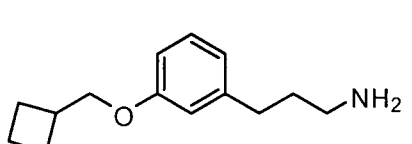
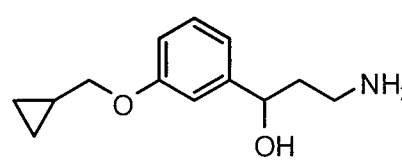
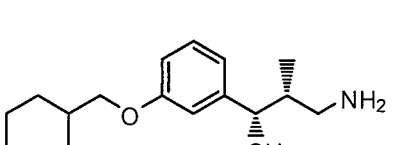
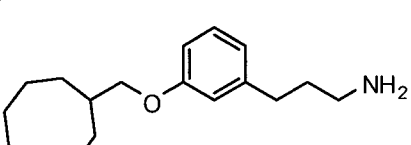
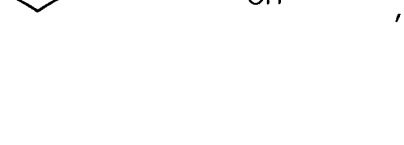
[00312] En otra forma de realización, es un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (F). En una forma 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).

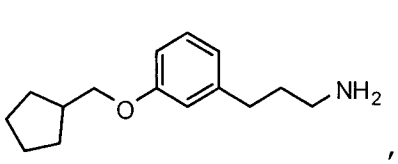
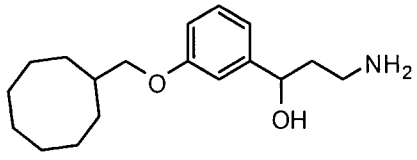
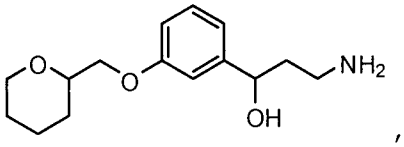
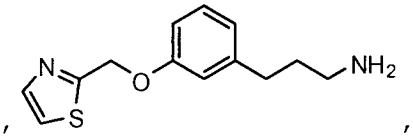
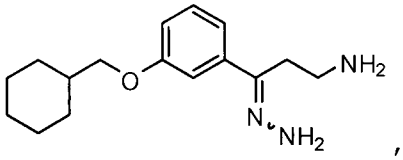
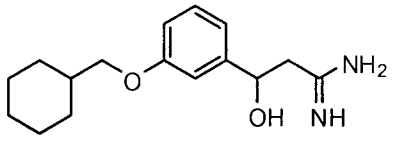
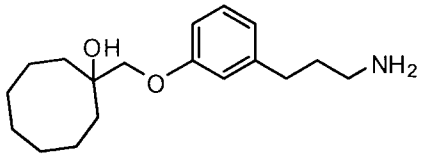
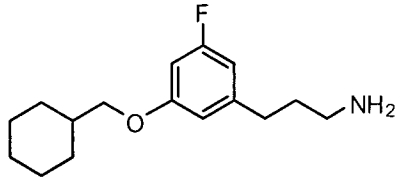
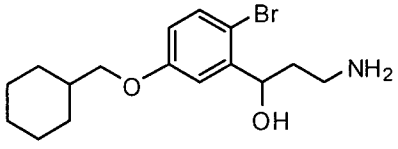
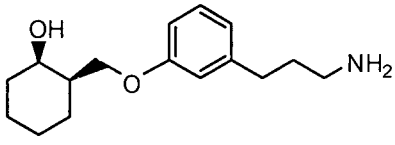
[00313] En una forma de realización adicional, es un método de inhibición de la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide tal como se describe 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 que comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describe

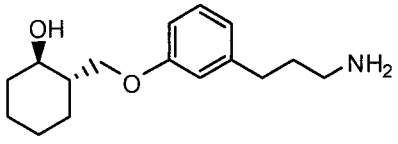
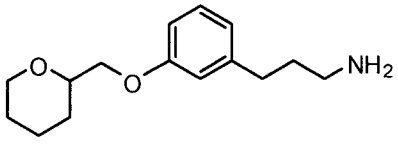
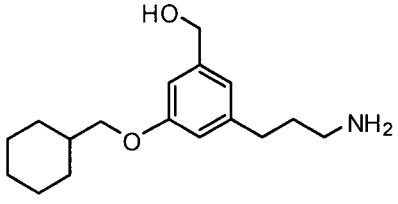
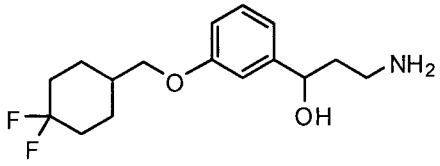
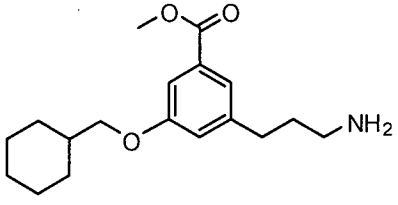
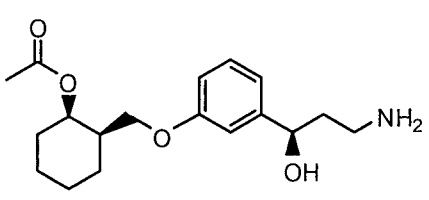
en la presente. En una forma de realización adicional, es un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto en donde la lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

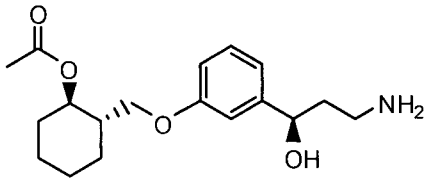
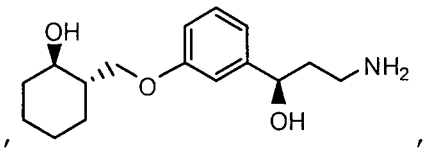
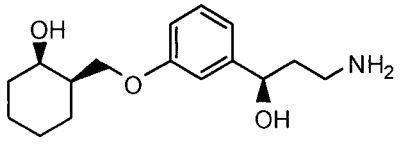
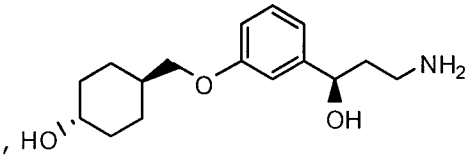
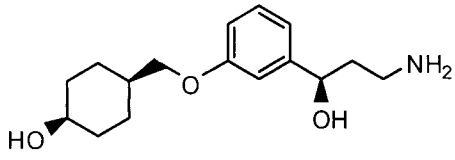
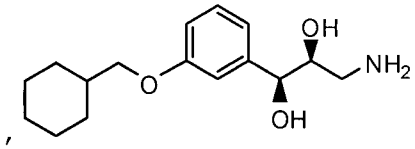
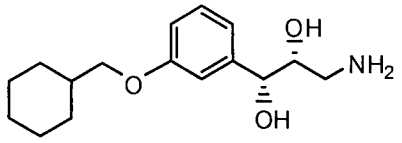
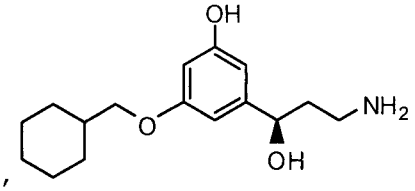
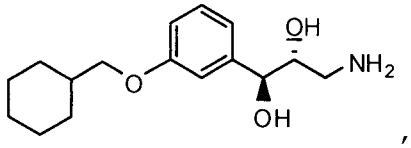
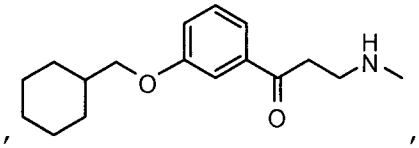
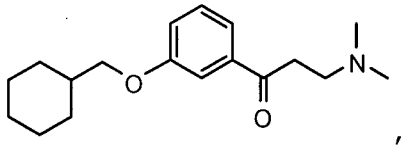
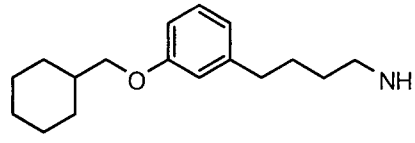
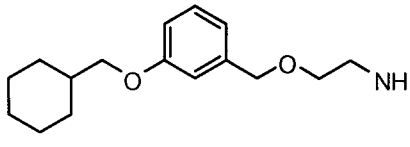
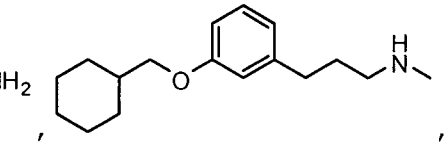
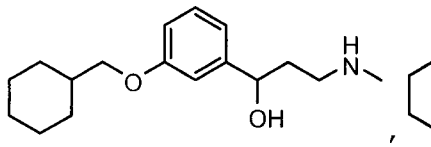
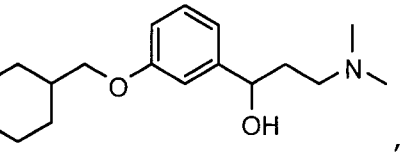
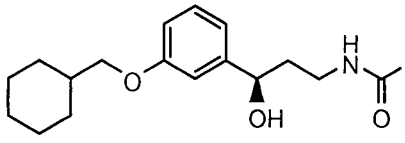
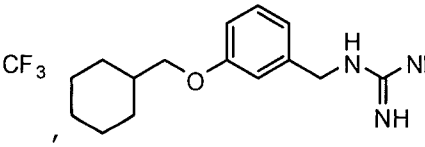
En otra forma de realización, es el método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de un compuesto de la fórmula (F), en donde el compuesto de la fórmula (F) está seleccionado del grupo que consiste en:

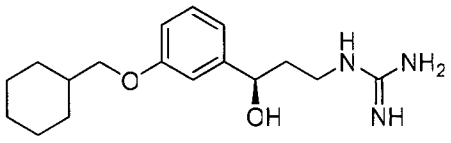
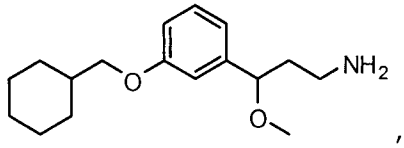
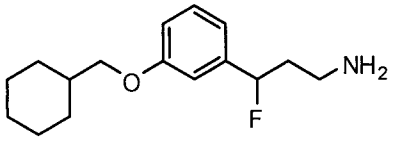
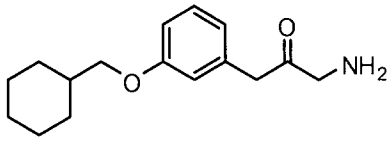
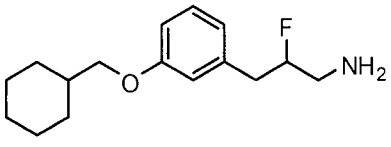
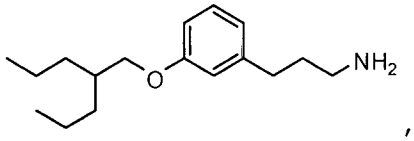
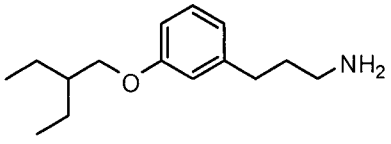
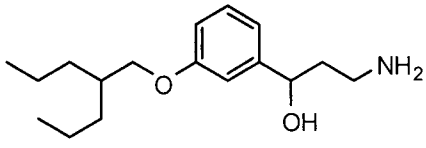


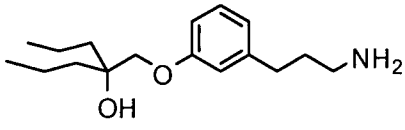
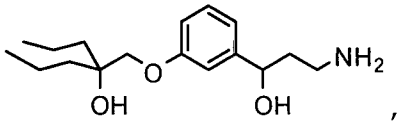
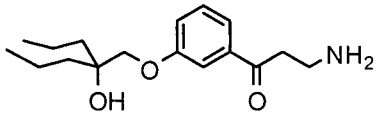
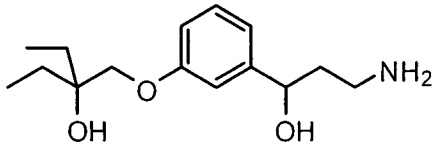
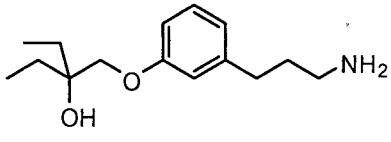
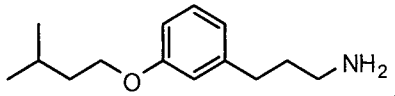
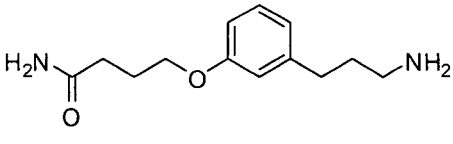
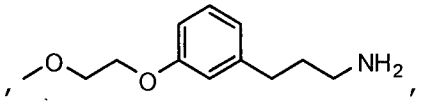
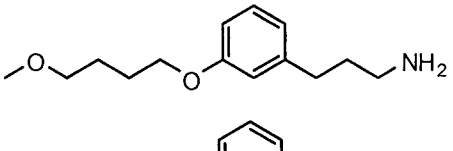
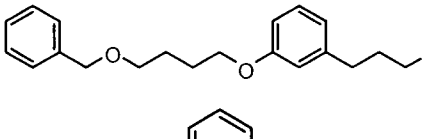
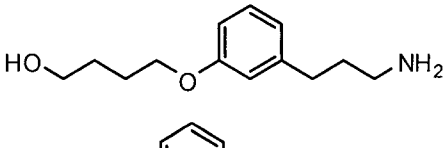
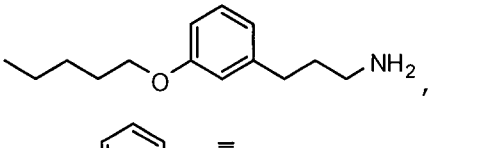
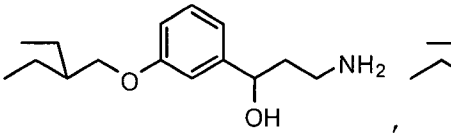
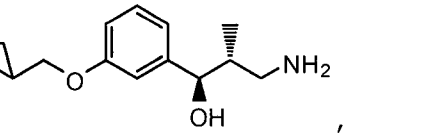
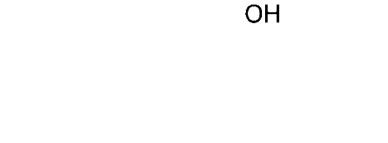
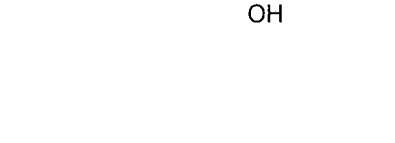




















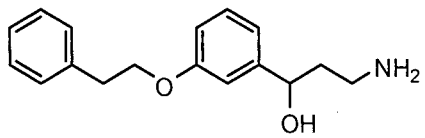
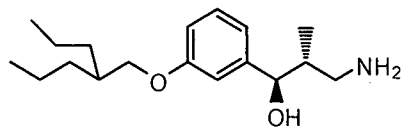
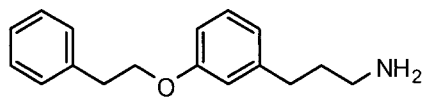
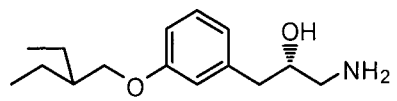
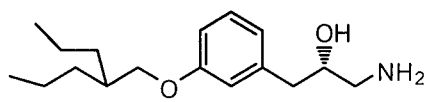
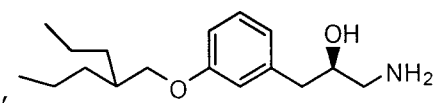
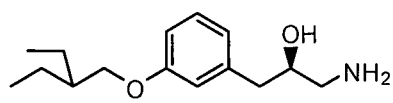
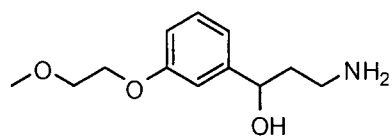
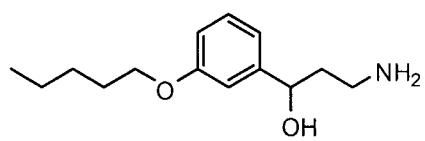
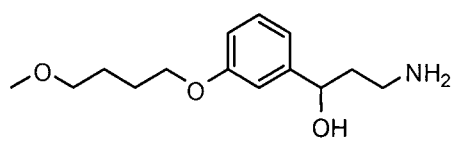
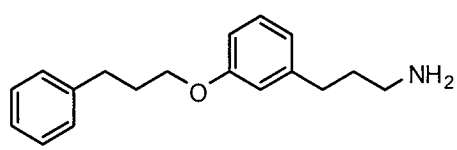
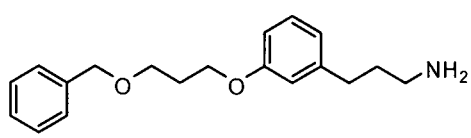
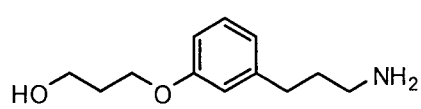
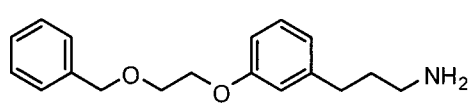
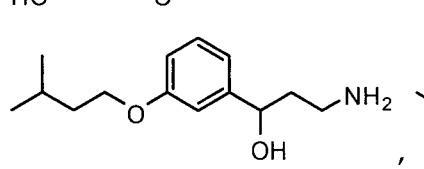
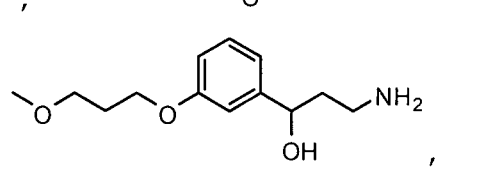
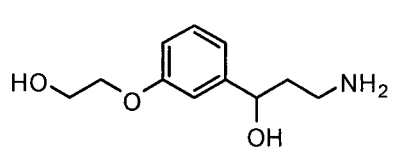
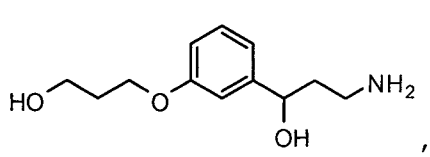
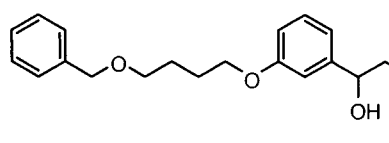
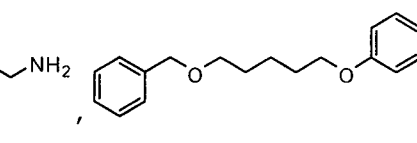
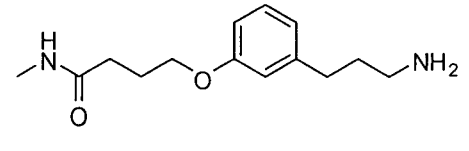
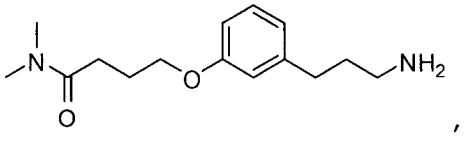











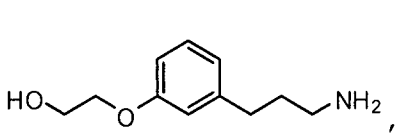
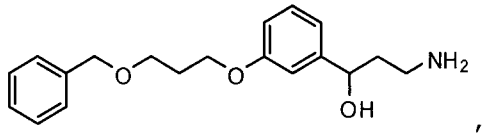
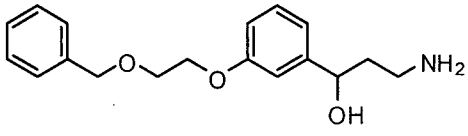
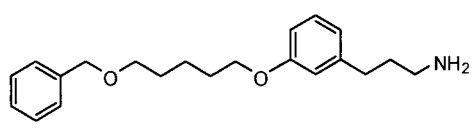
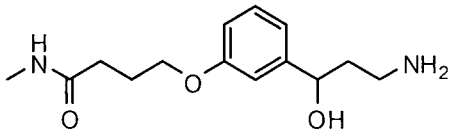
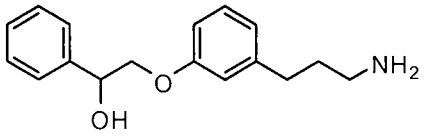
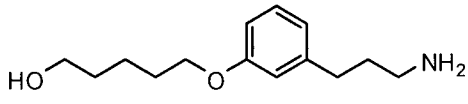
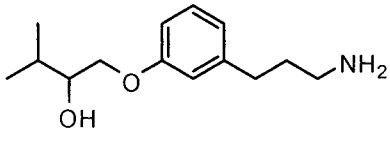
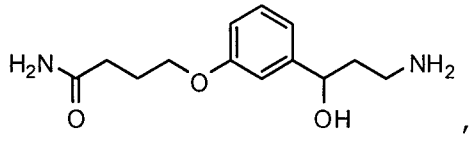
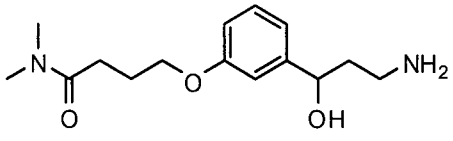
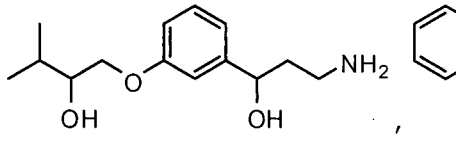
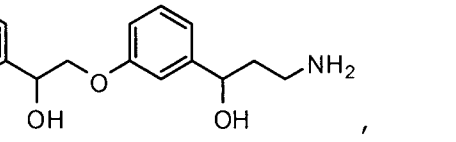
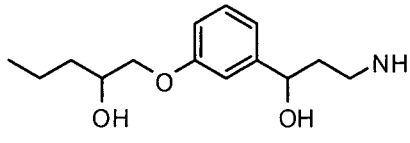
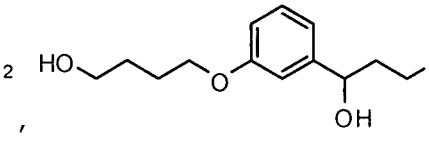
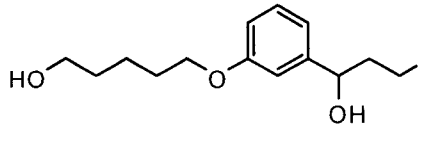
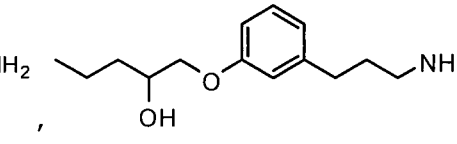
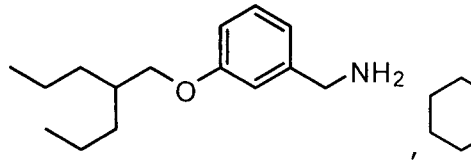
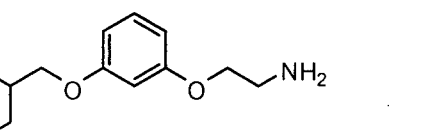
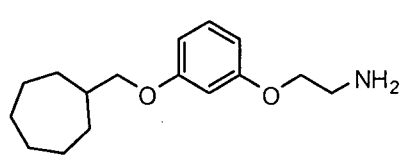
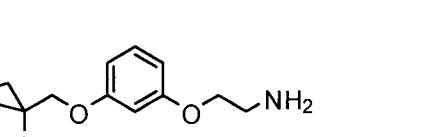







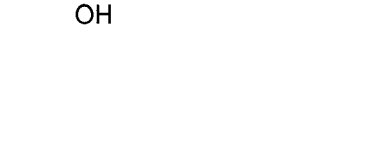



















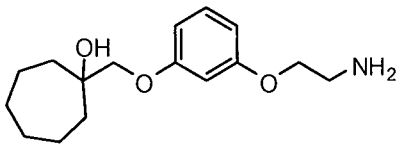
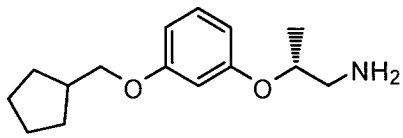
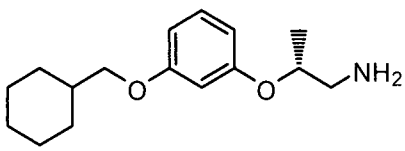
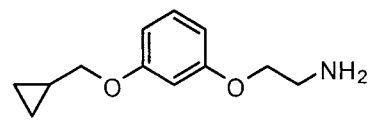
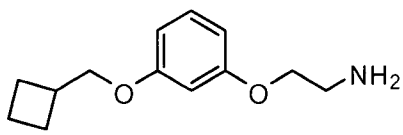
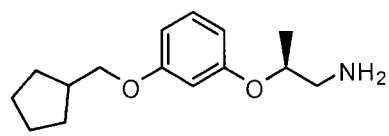
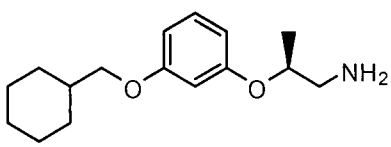
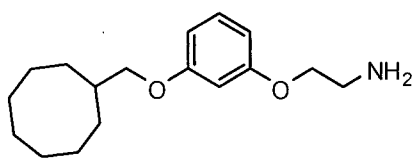
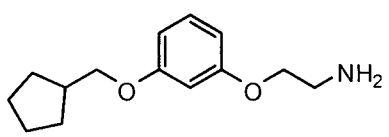
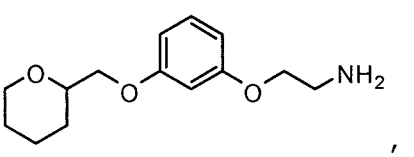
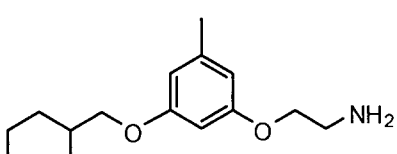
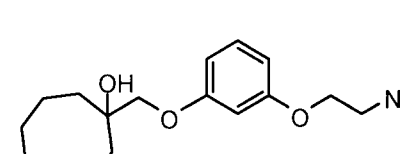









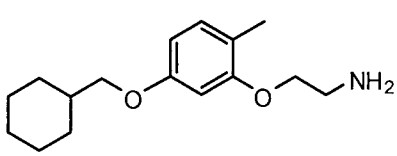
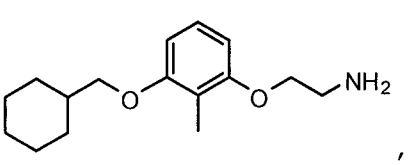
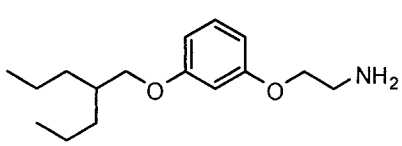
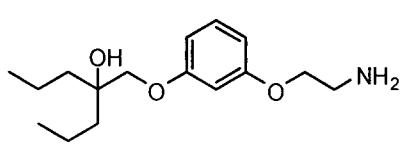
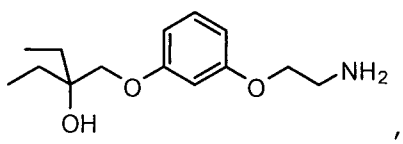
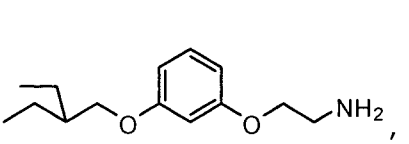
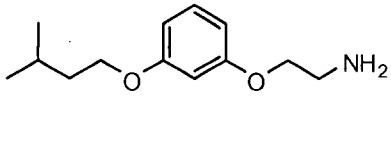
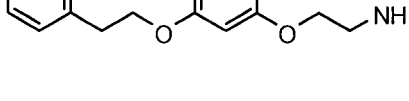

















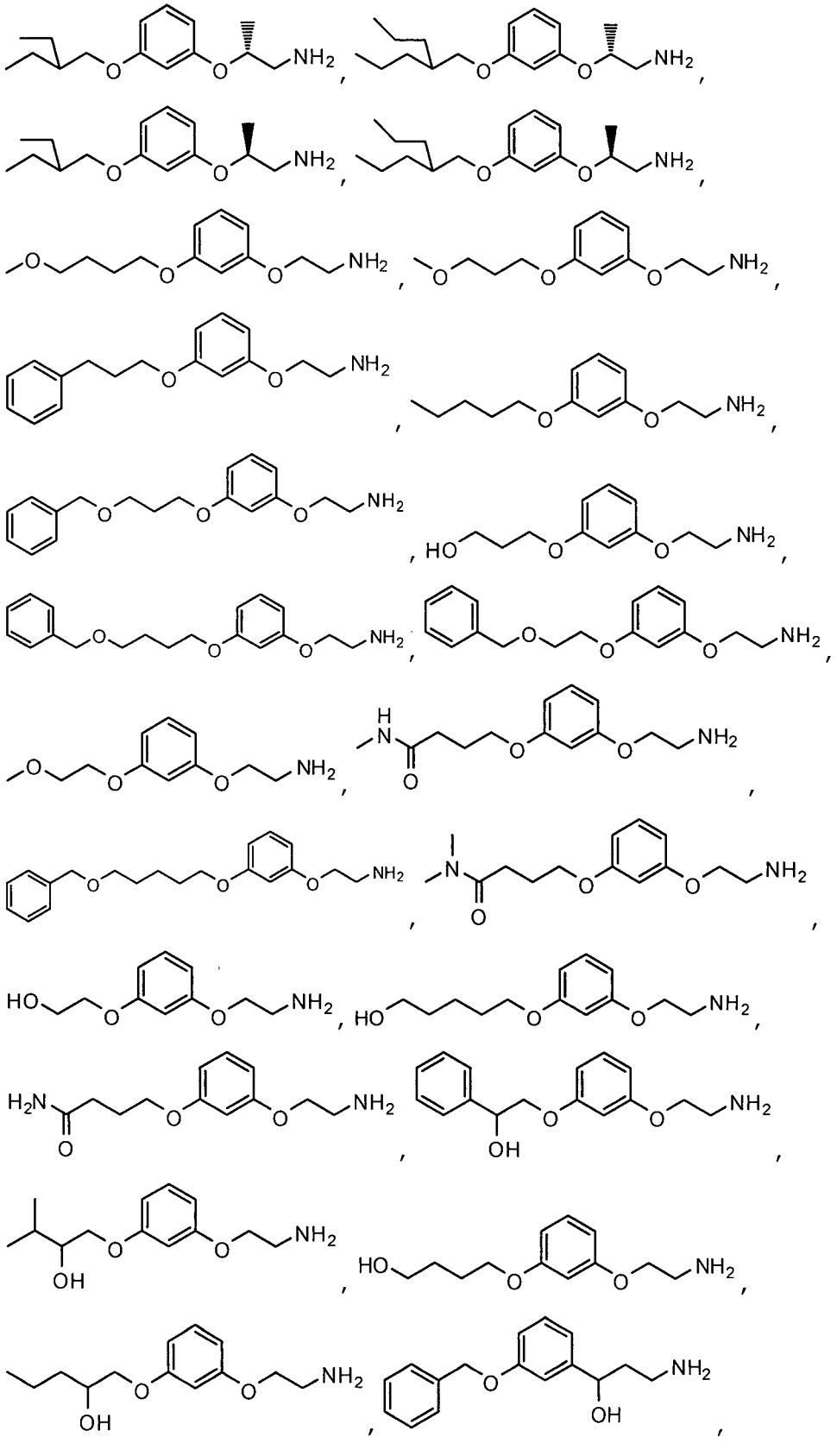























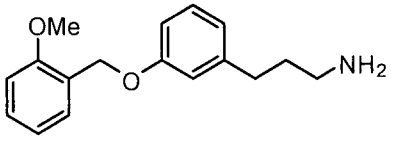























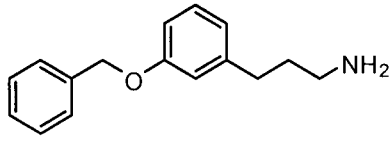













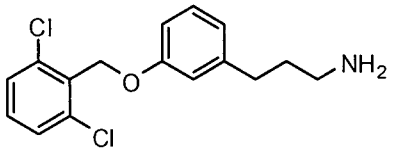



OMe
O
NH2

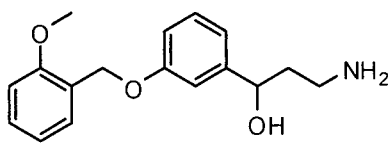
,


O
NH2

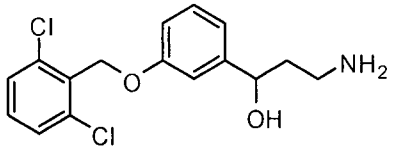
,


Cl
O
NH2
Cl

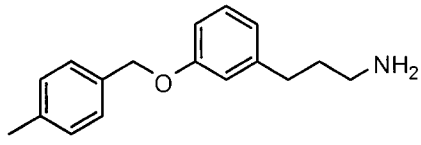
,


O
O
NH2
OH

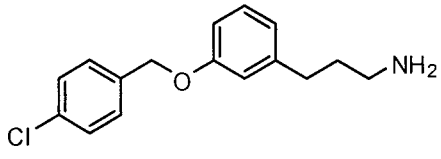
,


Cl
O
NH2
OH
Cl

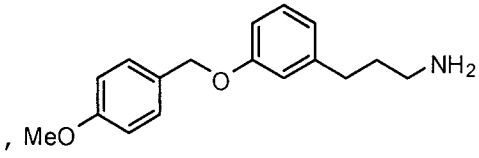
,


O
NH2

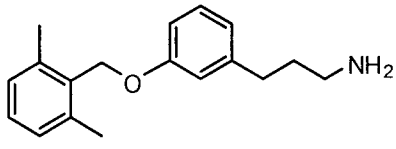
,


O
NH2
Cl

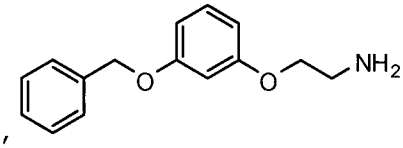
,


O
NH2
MeO

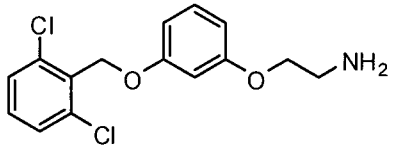
,


O
NH2

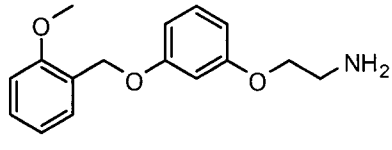
,


O
O
NH2

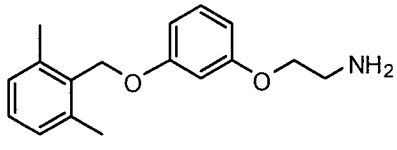
,


Cl
O
O
NH2
Cl

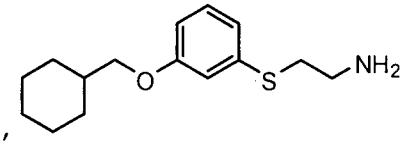
,


O
O
O
NH2

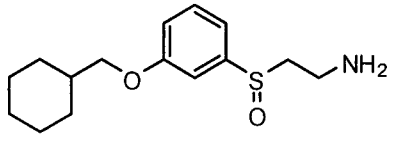
,


O
O
NH2

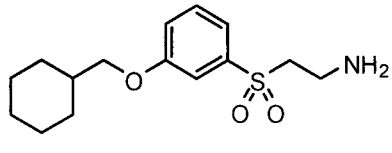
,


O
S
NH2

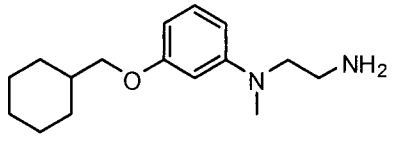
,


O
S
O
NH2

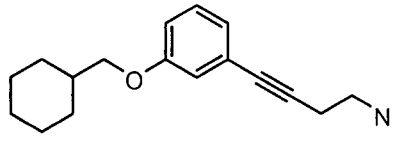
,


O
S
O
O
NH2

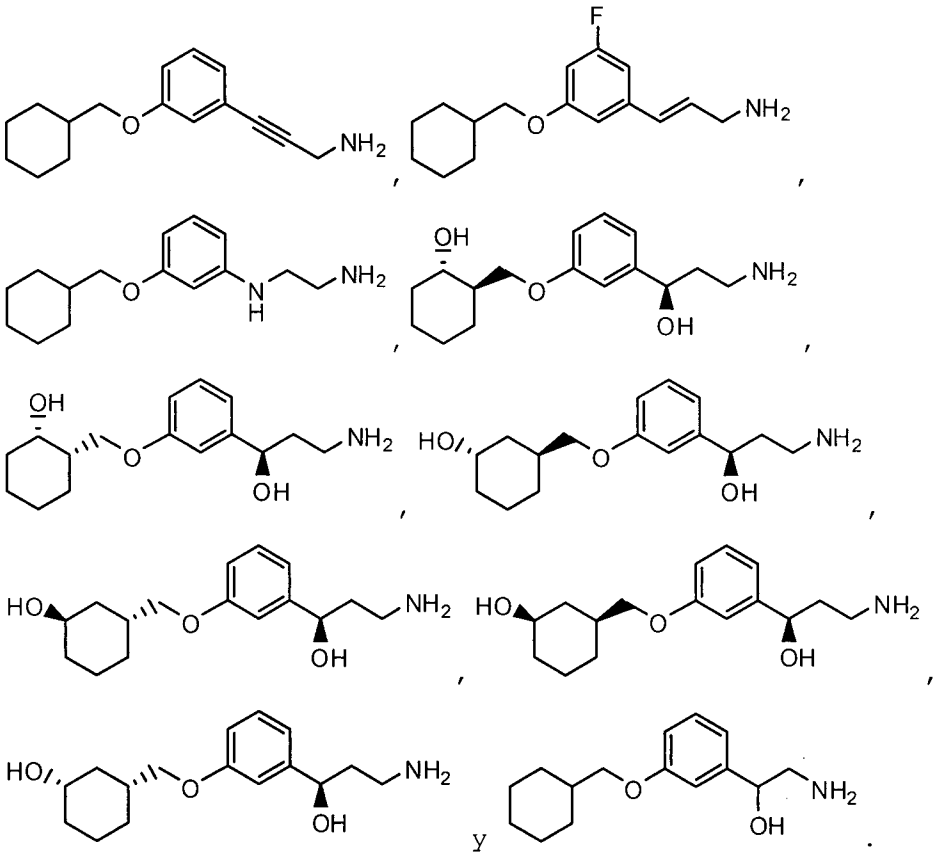
,


O
N
NH2

,


O
NH2

,



[00314] 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*).

[00315] 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 epitelium, 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 electrorretinográfico), 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 ED50 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 ED50 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 ED50 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.

[00316] 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.

[00317] La acumulación de los pigmentos de lipofuscina en el RPE (retinal pigment epitelium, 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 lipofucsina, 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.

[00318] 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. Oftalmol. 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. Oftalmol. 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.° 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.° 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.° 2003/0050283).

[00319] 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 retínales (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.

[00320] 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.

[00321] 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.

[00322] 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 reperfusión 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.

[00323] 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 (Cringle et al., *Invest. Oftalmol. 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.

[00324] 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. Oftalmol.* 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)).

[00325] 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.

[00326] 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.

[00327] 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. Phisiol.* 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 epitelium) 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)).

[00328] 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-t*rans,* 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 en Retinal y Eie Research* 23:307-80 (2004).

[00329] 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 catiónes 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.

[00330] 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.

[00331] 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.

[00332] 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.

[00333] 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.° 2006/0069078; la Solicitud de Patente N.° PCT/US2007/002330).

[00334] 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 generación 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.

[00335] 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.

[00336] 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 compararselo 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.

[00337] 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 esteres 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.

[00338] 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 formaldehido (*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 espectrofotrometría (véase, *por ejemplo,* Maeda et al., *J. Neurochem.* 85:944-956 (2003); Van Hooser et al., *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002)).

[00339] 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.

[00340] 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)).

[00341] 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.).

[00342] 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.

[00343] 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.

[00344] 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 trasmita al cerebro por intermedio del nervio óptico.

[00345] 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.

[00346] 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.

[00347] 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.

[00348] 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 oxigeno 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).

[00349] 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

211

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.° 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.

[00350] 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 hibridas, 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 cédula 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).

[00351] Células retinales

[00352] La retina es una capa delgada de tejido nervioso situado entre el cuerpo vítreo y el coroide 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.

[00353] The porción periférica de la retina incrementa el campo de visión. La retina periférica se extiende delante de los cuerpos ciliares, y está divida 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.

[00354] 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 glandes; 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 possináptica), que puede ser otra neurona, una célula muscular, o una célula secretora.

[00355] 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 fotóptica 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.

[00356] 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; Philadelfia, PA (1971)); *Eye and Orbit*, 8^{t} Ed., Bron et al., (Chapman y Hall, 1997).

[00357] 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 interactúen 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 relevan información radialmente a través de la retina).

[00358] 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 epitelial, 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.

[00359] Las células RPE (Retinal pigment epitelial 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.

[00360] 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 embriónico, no tumorígeno, 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.

[00361] 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.

[00362] 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.

[00363] Métodos in vivo e in vitro para determinar la efectividad terapéutica de los compuestos

[00364] 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 cédulas 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.

[00365] 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.° 6,183,735; Patente de EE.UU. N.° 6,090,624; WO 01/09327; Patente de EE.UU. N.° 5,641,750; Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.° 2004/0147019; y la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.° 2005/0059148.

[00366] 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*).

[00367] 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

220

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.

[00368] 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 biológicamente significativa, pueden determinarse e incrementarse fácilmente por las personas con pericia en la técnica.

[00369] 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 Oftalmologica* 79:125-39 (1992).

[00370] 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.

[00371] 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)).

[00372] 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)).

[00373] 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 Rho^{-}/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 (elctroretinografic) (*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)).

[00374] 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 epitelium) 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 Oftalmologica* 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).

[00375] 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.° 2005-0059148 y en la Publicación de Patente de EE.UU. N.° 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.

[00376] 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 epitelial), y células gliales de Müller.

[00377] 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 retínales. 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.

[00378] 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.

[00379] 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 determinase 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.

[00380] 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.

[00381] 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 (stemm cells) (pudiendo tratarse o no de células madre retinales) y/o células gliales purificadas, adicionales.

[00382] 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).

[00383] 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.

[00384] 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).

[00385] 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-proprionato (AMPA); ácido cainico; ácido quiscálico; ácido iboténico; ácido quinolínico; aspartato; trans-1-aminociclopentil-1,3-dicarboxilato (ACPD)); aminoácidos (*por ejemplo,* aspartato, L-cisteina; beta-N-metilamin-L-alanina); metales pesados (tales como plomo); diversas toxinas (por ejemplo, toxinas mitocondriales (*por ejemplo,* malonato, ácido 3-nitropropriónico; 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-sinucleina; activadores de proteín 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.

[00386] 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.

[00387] 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 cédulas 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.

[00388] 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.

[00389] 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.

[00390] Es posible identificar los fotorreceptores mediante el uso de anticuerpos que se ligan específicamente a las proteínas fotorreceptor-especificas tales como opsinas, periferinas, y similares. También es posible identificar los fotorreceptores en el cultivo de células como un subconjunto morfológico de células etiquetadas inmunocitoquimicamente 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.

[00391] 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 inmunocitoquimica, 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.

[00392] 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).

[00393] 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.

[00394] 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.

[00395] 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.

[00396] 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 inmunoquímicos o inmunohistológicos (tales como teñido de células fijas o mediante citometría de flujo), para identificar y evaluar la estructura citoesqueletal (*por ejemplo,* mediante el uso de anticuerpos que son específicos para proteínas citoesqueletales

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 fósforilación de polipéptidos de células neuronales, por ejemplo, los polipéptidos citoesqueletales (*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.).

[00397] 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 fosfolipidos. 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 división en la enfermedad de AMD seco y en la enfermedad de Stargardt.

[00398] 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.

[00399] 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.

[00400] 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.

[00401] 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.

[00402] 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.

[00403] 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., *Oftalmology* 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.

[00404] 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 epitelium, 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*-retinaldehido (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.

[00405] 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, p*or 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 an 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.

[00406] 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 lipofuscina, 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.

[00407] 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.

[00408] 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).

[00409] 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 sería 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 hinchan la retina, y/o puede tener lugar un desprendimiento de la retina, lo que conduce a ceguera

[00410] 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.

[00411] 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.

[00412] 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 sheat) 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.

[00413] 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.

[00414] 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.

[00415] 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).

[00416] 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.

[00417] 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, allodinia, 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, allodinia, 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.

[00418] 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.

[00419] 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.° 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.

[00420] 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, datos, 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

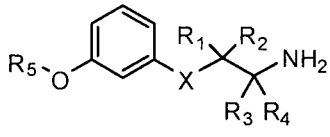
[00421] En determinadas formas de realizaciones se administra un compuesto derivado de amina alcoxilfenil-ligado en forma de un producto químico puro. En otras formas de realización, el compuesto derivado de amina unido a alcoxifenilo puede combinarse con un vehículo farmacéuticamente adecuado o aceptable (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.

[00422] 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.

[00423] 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):

[00424] Conforme a ello, en una forma de realización, se provee un compuesto que tiene una estructura de la fórmula (I):



fórmula (I)

[00425] 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:

[00426] 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

[00427] R_1 y R_2 forman un oxo;

[00428] R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

[00429] R_5 es alquilo, carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, en donde el heterociclilo comprende al menos un oxígeno o heteroarilalquilo, en donde el heteroarilo es monocíclico;

[00430] R_6 es hidrógeno o alquilo;

[00431] 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

[00432] R_7 y R_8, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00433] X es $-C(R_9)(R_{10})-$ u $-O-$;

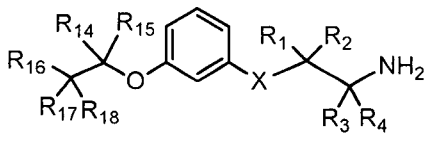
[00434] R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes y son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR_6$, $-NR_{11}R_{12}$ o carbociclilo; o R_9 y R_{10} forman un oxo;

[00435] 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

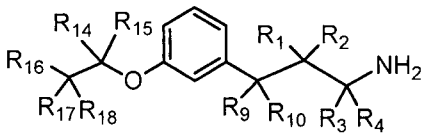
[00436] R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

[00437] R_{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

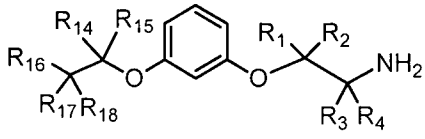
[00438] Diversas formas de realización también proveen composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las fórmulas (II), (IIa) y (IIb):



fórmula (II)



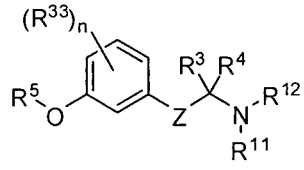
fórmula (IIa)



fórmula (IIb)

[00439] 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.

[00440] 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:



fórmula (A)

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, alquenilo, 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_1$5 o carbociclialquilo;

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-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21}

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R^5 no sea 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

[00441] 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.

[00442] 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.

[00443] 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.

[00444] 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 isotonizantes

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.

[00445] 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 especialiastas 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.

[00446] 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.

[00447] 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)).

[00448] 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.

[00449] 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 oftámicos, etc. Para preparar un gel, por ejemplo, se pueden usar polímero de carboxivinilo, metilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa, polímero de anhídrido etilenmaleico y similares.

[00450] 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.

[00451] 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.

[00452] 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.

[00453] 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%.

[00454] 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.

[00455] 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.

[00456] 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.

[00457] 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

[00458] 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.

[00459] Los análisis de RP HPLC se obtuvieron usando una columna Gemini C_18 (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

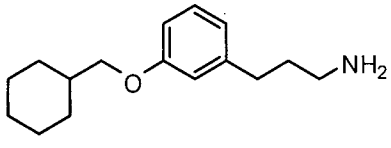
B = Acetonitrilo con 0,05% de ácido trifluoroacético

[00460] 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.

[00461] Los siguientes Ejemplos 1-196 describen la preparación de un compuesto descrito en la presente.

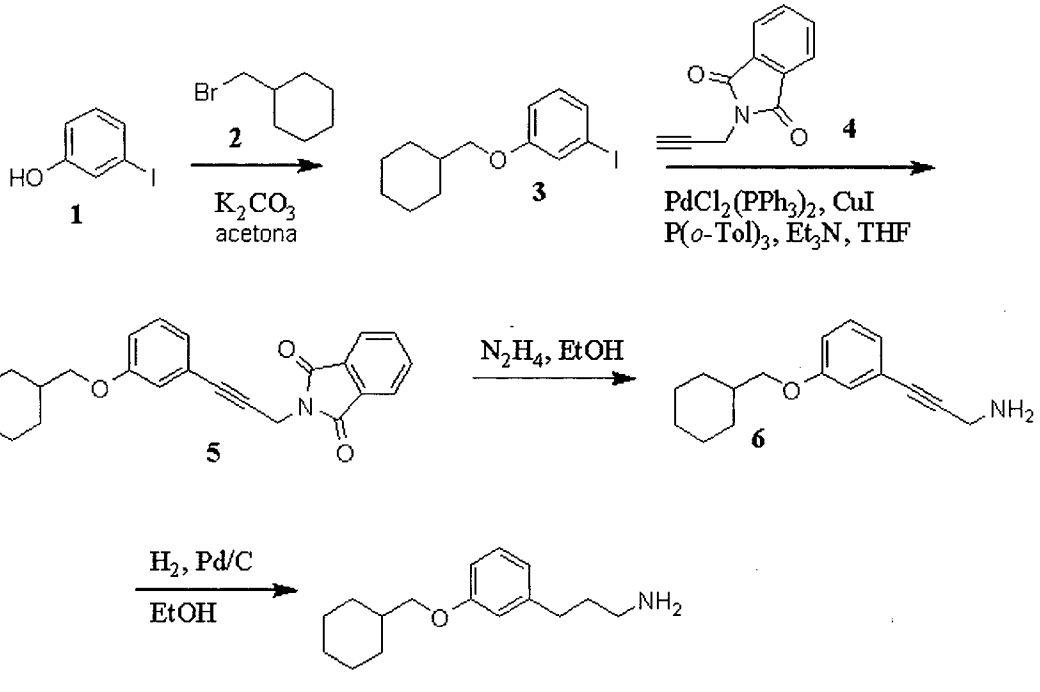
EJEMPLO 1

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



[00462] La 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 1:

Esquema 1



[00463] **Etapa 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00464] **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 trituró 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H).

[00465] 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

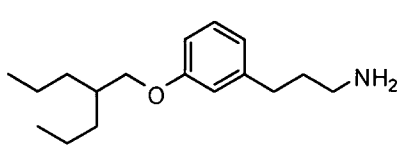
reducida y luego se diluyó con una pequeña cantidad de diclorometano. La purificación por cromatografía flash (gradiente del 5 al 40% de EtOAc-hexanos) dio ftalimida **5** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,7 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,85-7,93 (m, 4H), 7,20-7,24 (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).

[00466] **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.

[00467] **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:NH_3 7 M en MeOH)-hexanos) dio el Ejemplo **1** en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,192 g, 42% para dos etapas): ^{1}H 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).

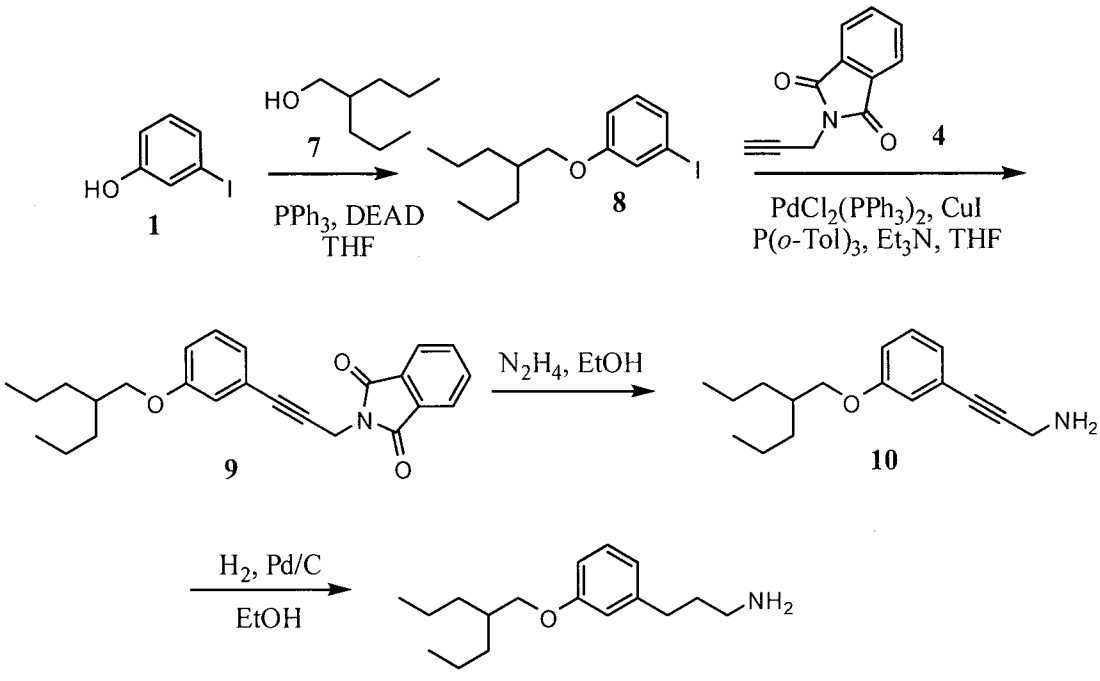
EJEMPLO 2

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



[00468] 3-(3-(2-Propilpentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 2:

Esquema 2



[00469] **Etapa 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): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00470] **Etapa 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

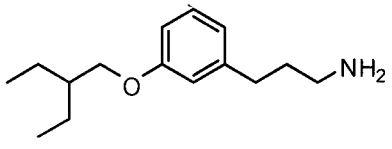
[00471] **Etapa 3:** La desprotección de ftalimida **9** con hidrazina de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 1 dio

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

[00472] **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): ^{1}H RMN (400 MHz, 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



[00473] La 3-(3-(2-Etilbutoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 1.

[00474] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).*

[00475] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

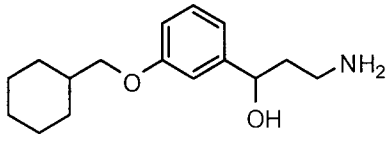
[00476] **Etapa 3:** La desprotección de 2-(3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)prop-2-inil)isoindolin-1,3-diona con hidrazina dio 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)prop-2-in-1-amina que se usó sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

[00477] **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): ^{1}H 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).

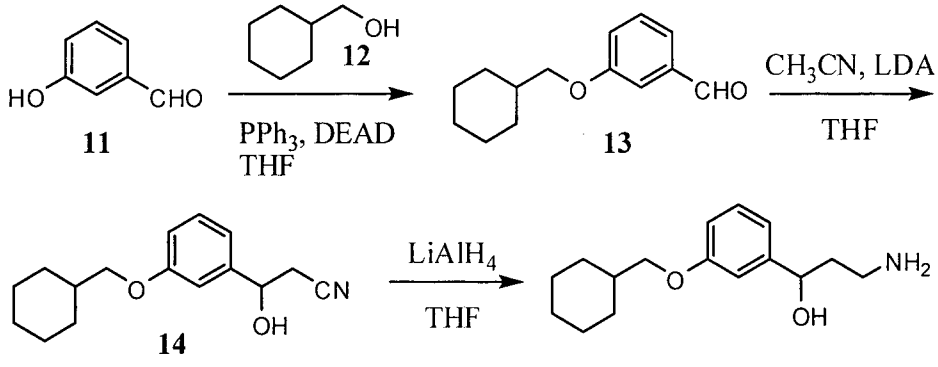
EJEMPLO 4

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



[00478] 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 3:

Esquema 3



[00479] **Etapa 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 trituró con éter dietílico (100 mL). El ppt blanco resultante se eliminó por filtración. Se repitieron la trituración 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%): ^{1}H 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).

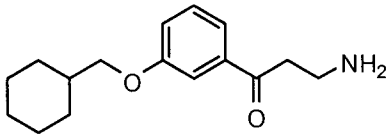
[00480] **Etapa 2**: A una solución de -78 °C de acetonitrilo (0,578 mL, 10,99 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo argón, se añadió una solución de LDA (5,85 mL de una solución 2 M en THF, 11,73 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Una solución de aldehído **13** (1,6 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%): ^{1}H 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).

[00481] **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%): ^{1}H 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).

270

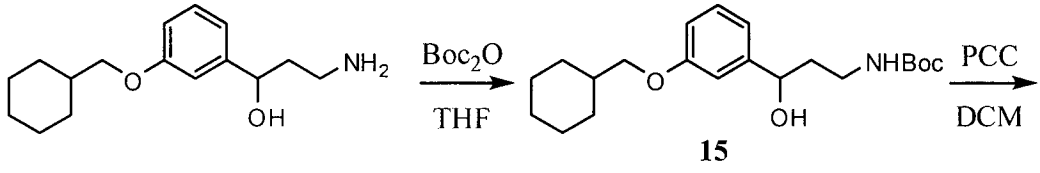
EJEMPLO 5

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

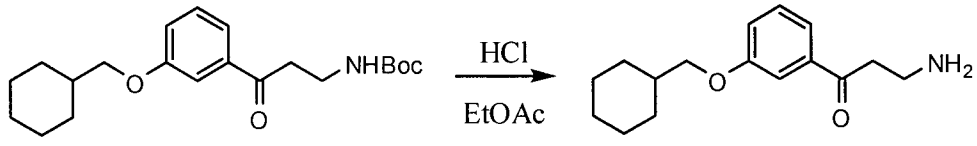


[00482] La 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ona se preparó a partir de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol según el método mostrado en el Esquema 4:

Esquema 4



15



16

[00483] **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.

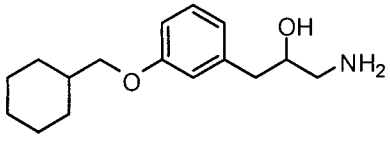
[00484] **Etapa 2:** A una solución del compuesto **15** (aprox. 1,14 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió clorocromato de piridinio (0,295 g, 1,14 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se añadió celite y se agitó la mezcla. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (EtOAc-hexanos) dio cetona **16** que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[00485] **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): ^{1}H 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).

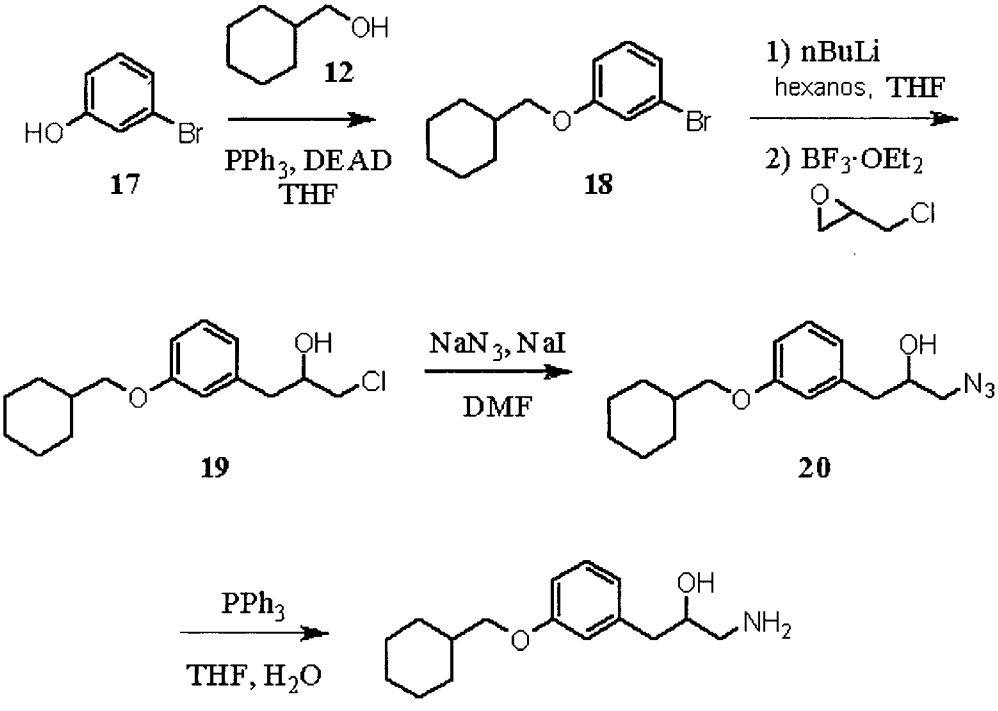
EJEMPLO 6

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



[00486] 1-amino-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-2-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 5:

Esquema 5



[00487] **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 trituró 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%): ^{1}H 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).

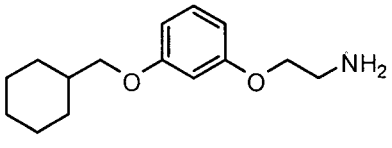
[00488] **Etapa 2**: El éter **18** (2,5 g, 9,29 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 h, luego se enfrió bajo N_2. Se agregó THF anhidro (20 mL) y la solución se enfrió hasta -78 °C, se agregó *n*-BuLi (6,4 mL de una solución 1,6 M en hexanos, 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%): ^{1}H 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).

[00489] **Etapa 3:** A una solución de clorhidrina **19** (1,11 g, 3,92 mmol) en DMF anhidra (30 mL) bajo N_2 se añadieron NaN_3 (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 Na_2SO_4 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).

[00490] **Etapa 4:** A una solución de azida **20** (1,11 g, 3,84 mmol) en THF (30 mL) bajo N_2 se añadió PPh_3 (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 $NaHCO_3$ 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 Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (100% de diclorometano, luego 85:14:1 de (diclorometano:EtOH:NH_4OH) 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).

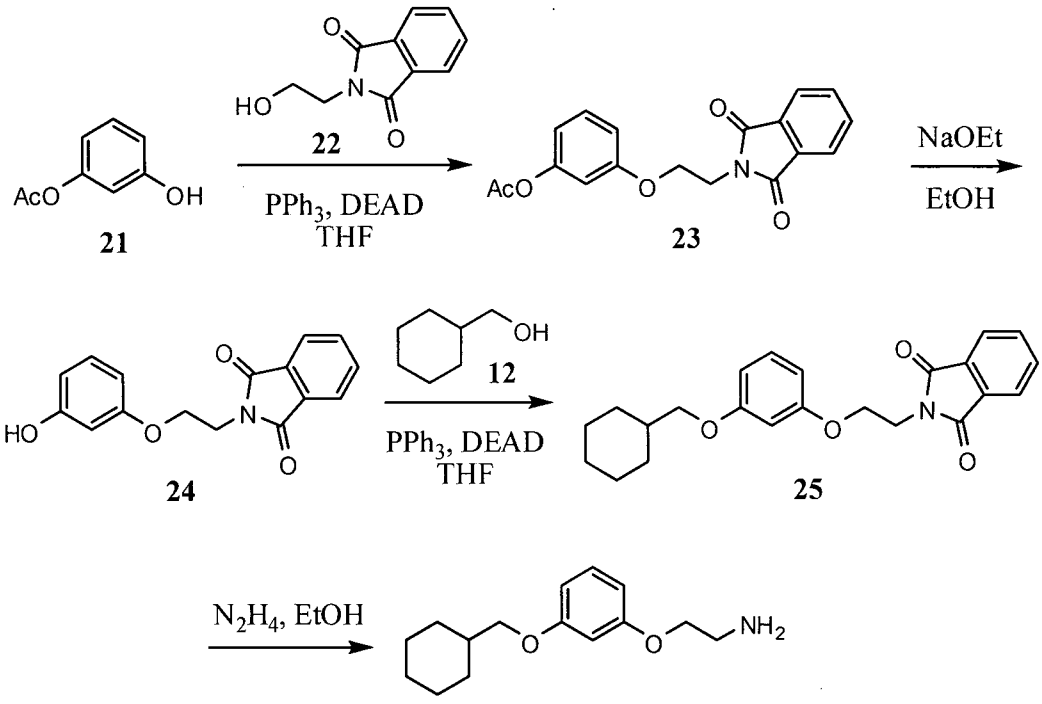
EJEMPLO 7

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



[00491] La 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 6.

Esquema 6



[00492] **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%): ^{1}H 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).

[00493] **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 $NaHSO_4$ acuoso (3,0 mL), NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y salmuera (50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, y el extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

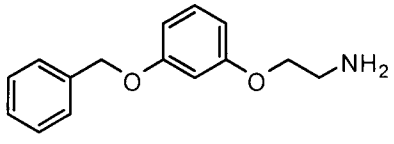
[00494] **Etapa 3**: A una solución helada de PPh_3 (0,498 g, 1,90 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (0,3508 g, 2,0 mmol) en THF (2 mL). La mezcla helada se agitó durante 10 min. Una solución de ciclohexilmetanol (0,1182 g, 1,04 mmol) en THF (2 mL) se añadió, 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[00495] **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 trituró 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:NH_3 7 M en MeOH) hexanos) dio el Ejemplo **7** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,0337, g, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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



[00496] La 2-(3-(benciloxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **7**.

[00497] **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%).

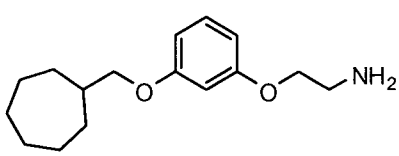
[00498] **Etapa 2**: El fenol **24** se acopló con alcohol bencílico de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 2 excepto en que la mezcla de reacción se agitó durante a temperatura ambiente durante 1 h, luego a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron hexanos al residuo 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 trituró 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%): ^{1}H 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).

[00499] **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%): ^{1}H 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



[00500] 2-(3-(Cicloheptilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **7**.

[00501] **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%). ^{1}H RMN

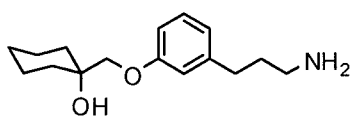
(DMSO-d^6) δ 4,36 (dt, J = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,34-1,69 (m, 11H), 1,02-1,10 (m, 2H).

[00502] **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%): ^{1}H 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).

[00503] **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%): ^{1}H 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).

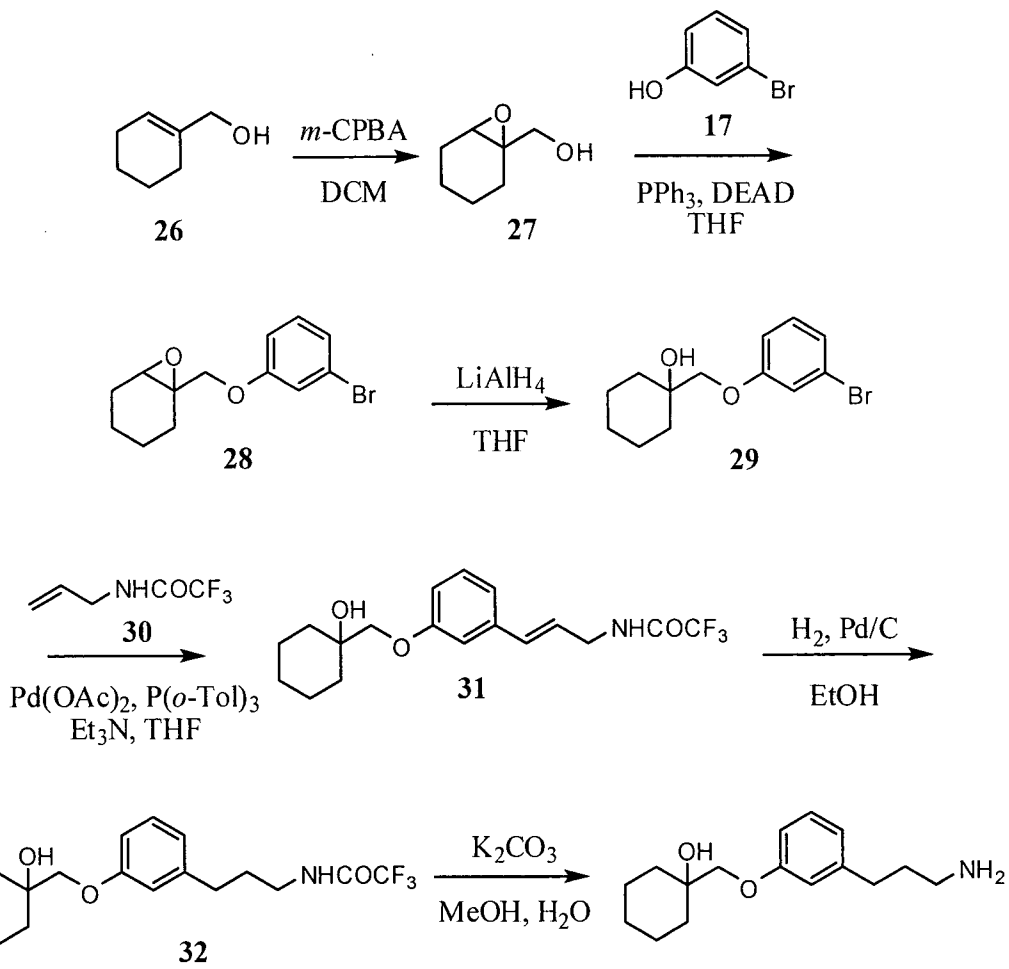
EJEMPLO 10

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



[00504] El 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 7.

Esquema 7



[00505] **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).

[00506] **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%): ^{1}H 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).

[00507] **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%): ^{1}H 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).

[00508] **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%): ^{1}H 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).

[00509] **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%): ^{1}H 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).

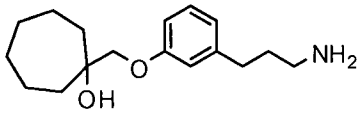
[00510] Una mezcla de alcohol **29** (1,0589 g, 3,71 mmol), *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**) (0,6505 g, 4,25 mmol), tri-(*o*-tolil)fosfina (0,0631 g, 0,207 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,0558 g, 0,249 mmol), Et_3N (3 mL, 21,5 mmol) y DMF anhidra (10 mL) se desgasificó por burbujeo con argón y se calentó 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%): ^{1}H 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).

[00511] **Etapa 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%): ^{1}H 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).

[00512] **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%): ^{1}H 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).

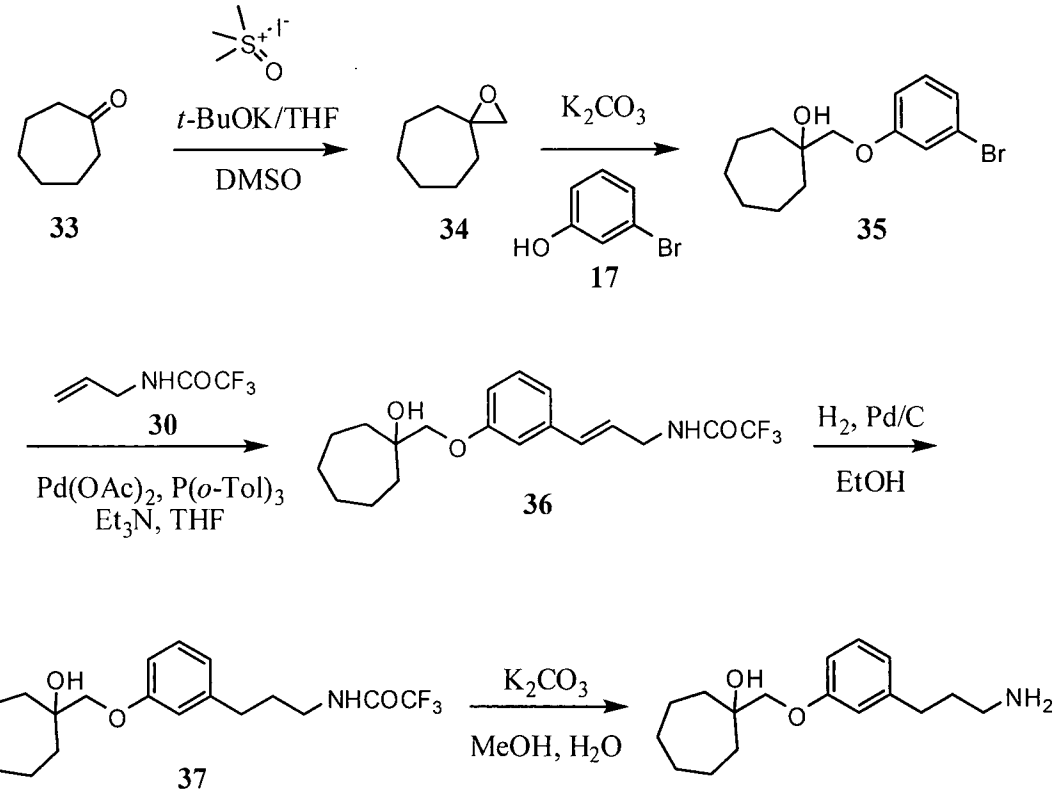
EJEMPLO 11

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



[00513] 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)cicloheptanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 8:

Esquema 8



[00514] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,58 (s, 2H), 1,26-1,72 (m, 12H).

[00515] **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%): ^{1}H 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).

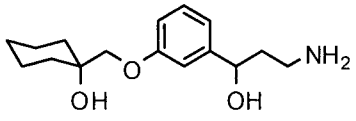
[00516] **Etapa 3**: El alcohol **35** se acopló con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida (**30**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 10 excepto en que se calentó durante 18 h. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20 a 50% de EtOAc-hexanos) dio amida **36** en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento (0,81 g, 63%). ^{1}H 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).

[00517] **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%): ^{1}H 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).

[00518] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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



[00519] **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-oxabiciclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)-benzaldehído en forma de un aceite. Rendimiento (0,90 g, 52%): ^{1}H 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).

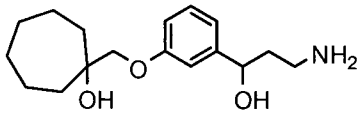
[00520] **Etapa 2:** A una solución de -78 °C de acetonitrilo (240 uL, 4,6 mmol) en THF bajo argón se añadió una solución de LDA (2,2 mL de una solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno, 4,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. En un recipiente por separado, se enfrió una solución de 3-(7-oxabiciclo[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-oxabiciclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropane-nitrilo en forma de un aceite. Rendimiento (0,340 g, 32%): ^{1}H 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).

[00521] **Etapa 3:** A una mezcla helada de 3-(3-(7-oxabiciclo[4,1,0]heptan-1-ilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo (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).

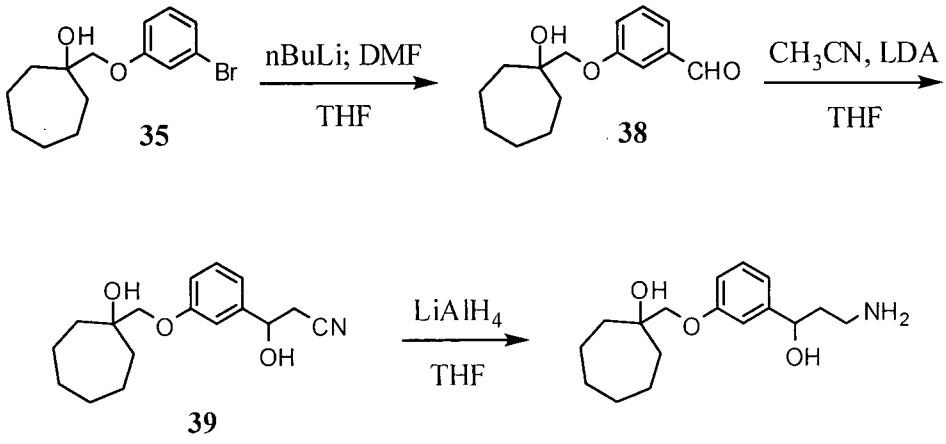
EJEMPLO 13

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



[00522] El 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)cicloheptanol se preparó de acuerdo con el método usado en el Esquema 9:

Esquema 9



[00523] **Etapa 1:** A una solución de -78 °C de alcohol **35** (550 mg, 1,83 mmol) en THF bajo argón se añadió *n*-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 °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%): ^{1}H 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).

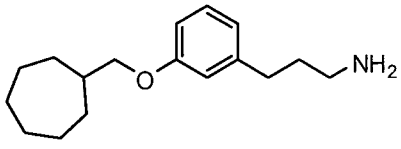
[00524] **Etapa 2:** A una solución de -78 °C de LDA (3,3 mL de una solución 2 M en THF, 6,6 mmol) en THF (10 mL) se añadió acetonitrilo (0,34 mL, 6,6 mmol). Después de agitar durante 30 min a -78 °C, se agregó una solución de aldehído **38** (0,16 g, 0,65 mmol) en THF (5 mL). La mezcla resultante se 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%): ^{1}H 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).

[00525] **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%): ^{1}H 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



[00526] La 3-(3-(Cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **10**.

[00527] **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%): ^{1}H 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).

[00528] **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%): ^{1}H 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).

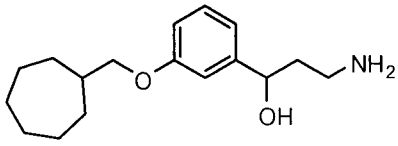
[00529] **Etapa 3:** La (*E*)-*N*-(3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida se hidrogenó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10**. Después de la hidrogenación, los sólidos se eliminaron por filtración a través de sílice gel (enjuague con EtOAc) y se concentraron a presión 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%): ^{1}H 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).

[00530] **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. ^{1}H 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



[00531] El 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **12**.

[00532] **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%): ^{1}H 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).

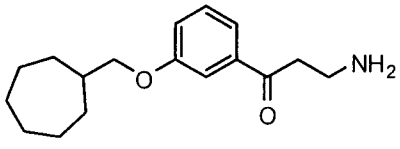
[00533] **Etapa 2**: A una solución de -78 °C de LDA (10 mL de una solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno, 20,09 mmol) en THF (30 mL) se añadió acetonitrilo (0,97 mL, 18,41 mmol) gota a gota durante durante aproximadamente 2 min. Después de agitar durante 15 min, se agregó una solución de 3-(cicloheptilmetoxi)benzaldehído (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-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (2,102 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).*

[00534] **Etapa 3:** El 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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



[00535] La 3-amino-1-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)propan-1-ona se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5**.

[00536] **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%): ^{1}H 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).

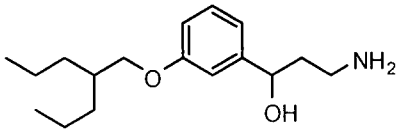
[00537] **Etapa 2:** A una solución de 3-(3-(cicloheptilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo (0,550 g, 1,46 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió Celite (est. 3-4 g) y clorocromato de piridinio (0,377 g, 1,75 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, los sólidos 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%): ^{1}H 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).*

[00538] **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%): ^{1}H 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



[00539] 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**.

[00540] **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%): ^{1}H 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).

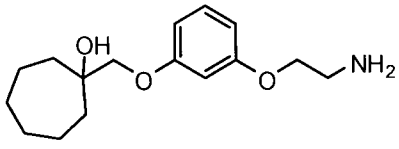
[00541] **Etapa 2**: La reacción de 3-(2-propilpentiloxi)benzaldehído con acetonitrilo se realizó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo 20. La purificación por cromatografía flash (20% de EtOAc-hexanos) dio 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,05 g, 59%): ^{1}H 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).

[00542] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).*

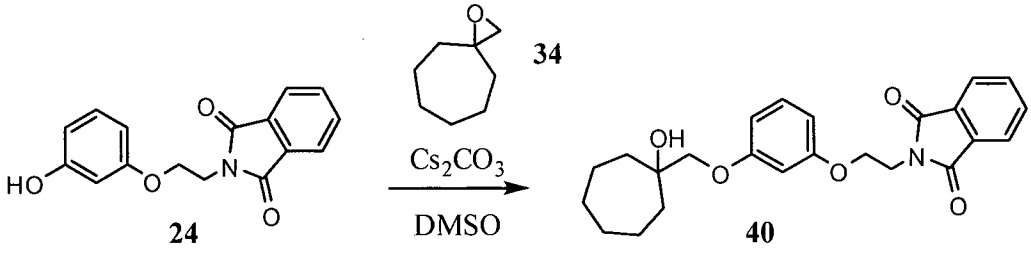
EJEMPLO 18

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



[00543] El 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)cicloheptanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 10:

Esquema 10



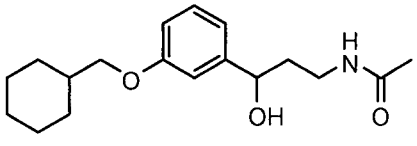
[00544] **Etapa 1**: Una mezcla de epóxido **34** (300 mg, 2,4 mmol), fenol **24** (0,750 g, 2,64 mmol), Cs_2CO_3 (0,860 g, 2,64 mmol) y DMSO (1mL) se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso 1 M (2,6 mL). La mezcla de reacción se dividió en EtOAc 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%): ^{1}H 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).

[00545] **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%): ^{1}H 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).

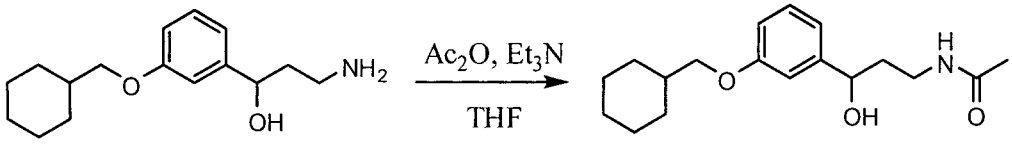
EJEMPLO 19

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



[00546] La *N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)acetamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 11:

Esquema 11

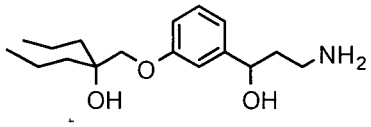


[00547] A una solución de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (0,91 g, 3,5 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (730 ul, 5,3 mmol), y una solución de anhídrido acético (39 mg, 3,8 mmol) en THF (2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante

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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).*

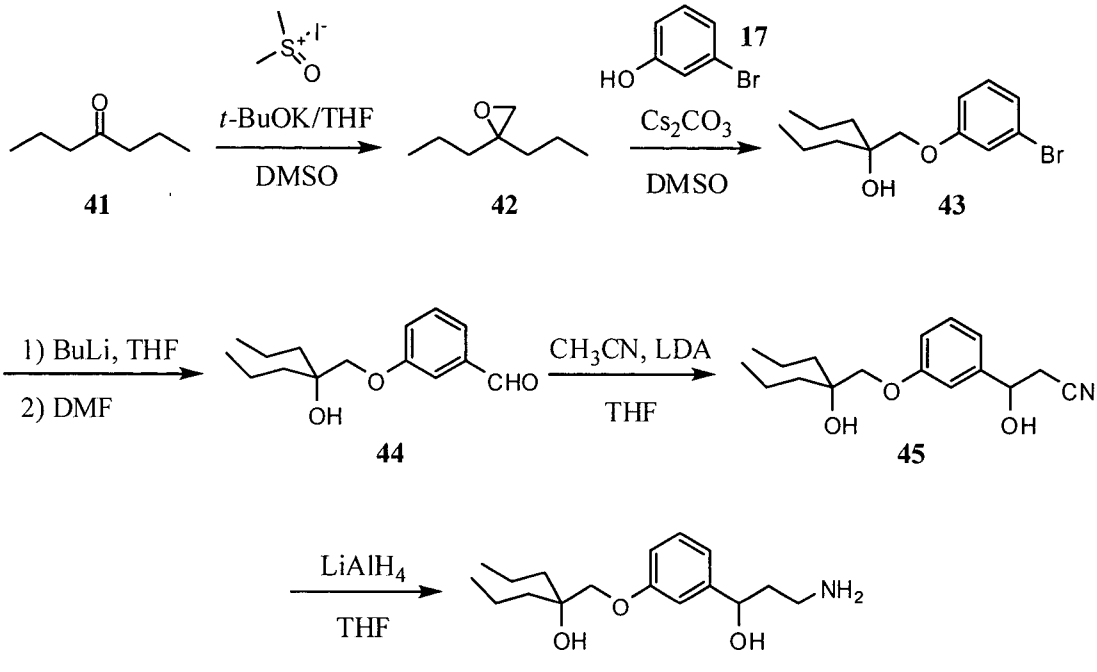
EJEMPLO 20

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



[00548] 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



[00549] **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.

[00550] **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%): ^{1}H 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).

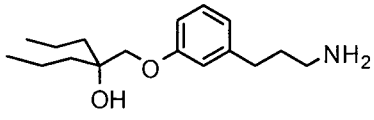
[00551] **Etapa 3**: El bromuro **43** se carboniló de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 13 excepto en que el tiempo de reacción inicial con *n*-BuLi era de 45 min. La purificación por cromatografía flash (gradiente en etapas 3, 19, 30, 50% de EtOAc-hexanos) dio aldehído **44** en forma de un aceite. Rendimiento (0,250 g, 45%): ^{1}H 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).

[00552] **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%): ^{1}H 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).

[00553] **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 NH_3-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 (EtOAc:hexanos: (NH_3 7 M en MeOH) 4:4:1,2) dio el Ejemplo **20** en forma de un aceite. Rendimiento (0,080 g, 79%): ^{1}H 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



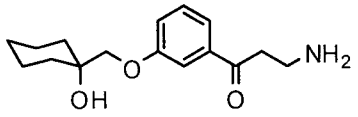
[00554] El 4-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)heptan-4-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **32** y Esquema 16 y por medio del método usado en el Ejemplo **18**.

[00555] **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.

[00556] **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): ^{1}H 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).

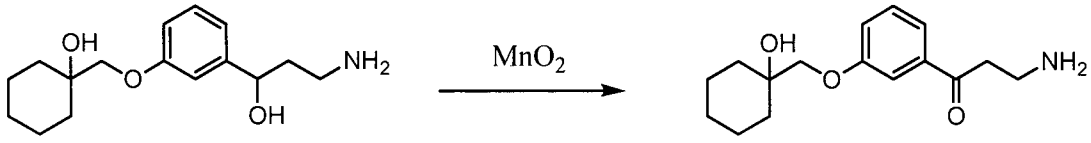
EJEMPLO 22

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



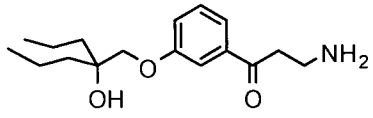
[00557] La 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ona se prepara de acuerdo con el método descrito en el Esquema 13.

Esquema 13



EJEMPLO 23

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



[00558] La 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ona se preparó según el método descrito en el Ejemplo **5**.

[00559] **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.

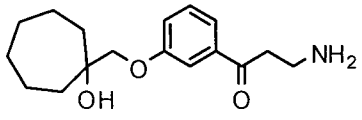
[00560] **Etapa 2**: La oxidación de 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,058 g, 86% en 2 etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,56 (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).

300

[00561] 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%): ^{1}H 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



[00562] 3-amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ona se preparó según el método descrito en el Ejemplo **5**.

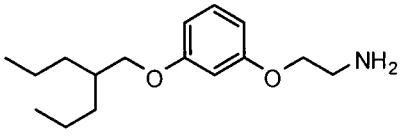
[00563] **Etapa 1:** La protección de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)cicloheptanol dio 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxicicloheptil)metoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

[00564] **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): ^{1}H 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).

[00565] **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%): ^{1}H 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



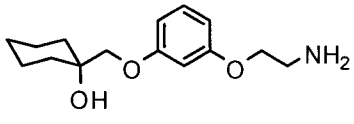
[00566] La 2-(3-(2-Propilpentiloxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos **2 y 18**.

[00567] **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%): ^{1}H 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).

[00568] **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%): ^{1}H 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



[00569] 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **18**.

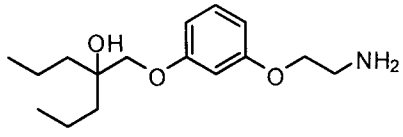
[00570] **Etapa 1:** El acoplamiento de 1-oxaespiro[2,5]octano (0,34 g, 3 mmol) con fenol **24** (0,28 g, 1 mmol) de acuerdo con el

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

[00571] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(2-(3-((1-hidroxiciclohexil)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): ^{1}H 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

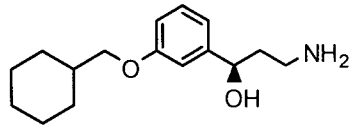
Preparación de 4-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)heptan-4-ol



[00572] 4-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)heptan-4-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **18**.

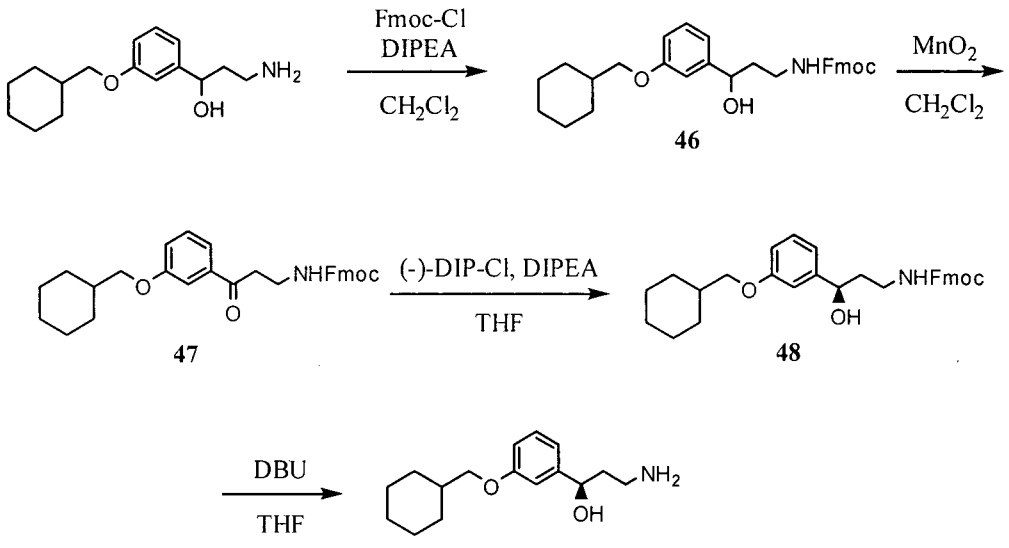
EJEMPLO 28

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



[00573] 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



[00574] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00575] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00576] **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.

[00577] 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 $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 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 alcohol **48**. Rendimiento (0,896 g, 73%).

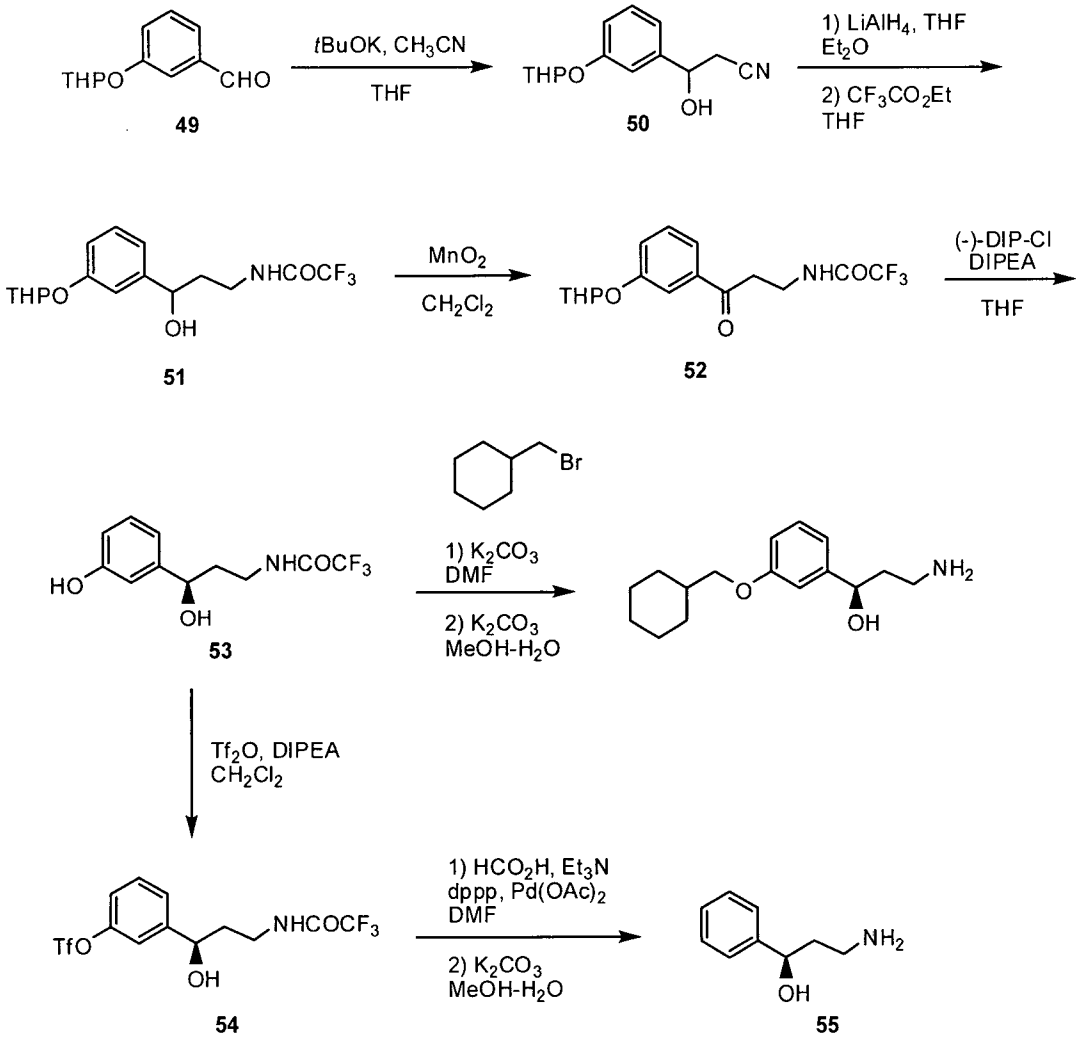
[00578] **Etapa 4**: A una solución de alcohol **48** (0,896 g, 1,85 mmol) en THF (10 mL) se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,31 mL, 2,07 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 50:10:40 a 0:20:80 hexanos: NH_3 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

[00579] 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



[00580] **Etapa 1**: A una solución de -50 °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 °C durante 10 min, luego se dejó calentar hasta 0 °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, DMSO-d_6) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,90 (dd, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 1H), 5,43 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,82 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,74 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,49-3,53 (m, 1H), 2,73-2,88 (m, 2H), 1,49-1,88 (m, 6H).

[00581] **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 °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.).

[00582] 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): ^{1}H 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).

[00583] **Etapa 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%): ^{1}H 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).

[00584] **Etapa 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%):

^{1}H 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).

[00585] **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%): ^{1}H 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).

[00586] **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%): te ^{1}H 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**:

[00587] **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 CH_2Cl_2 y agua y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, 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%).

[00588] **Etapa 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (br s, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,4, 2,8, 0,8 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 3,19-3,28 (m, 2H), 1,71-1,86 (m, 2H).

[00589] 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: NH_3 7 M en MeOH: EtOAc) dio (*R*)-3-amino-1-fenilpropan-1-ol en forma de un aceite. Rendimiento (0,1035, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,38 (m, 4H), 7,21-7,25 (m, 1H), 4,94 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,62 (br s, 3 H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H).

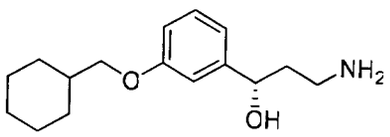
[00590] De modo alternativo, el (*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó por medio del siguiente procedimiento. El complejo de borano-sulfuro de metilo

(2,80 L, 31,3 mol) se cargó en una solución de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo (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



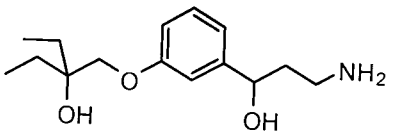
[00591] (*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **28**.

[00592] **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%).

[00593] **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 ^{1}H 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



[00594] El 3-((3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **13**.

[00595] **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).

[00596] **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

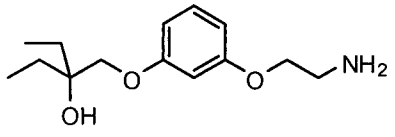
(0,19 g, 23%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,63-1,69 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

[00597] **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%): ^{1}H 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).

[00598] **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 NH_3-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%): ^{1}H 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



[00599] El 3-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)pentan-3-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18**.

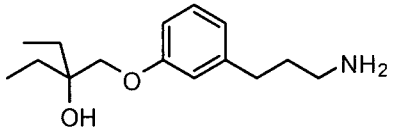
[00600] **Etapa 1:** El acoplamiento de 2,2-dietiloxirano (0,34 g, 3 mmol) con el compuesto **24** (0,28 g, 1 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio 2-(2-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona que se usó directamente en la posterior reacción sin purificación. Rendimiento (0,16 g, 42%): ^{1}H 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).

[00601] **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%): ^{1}H 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),

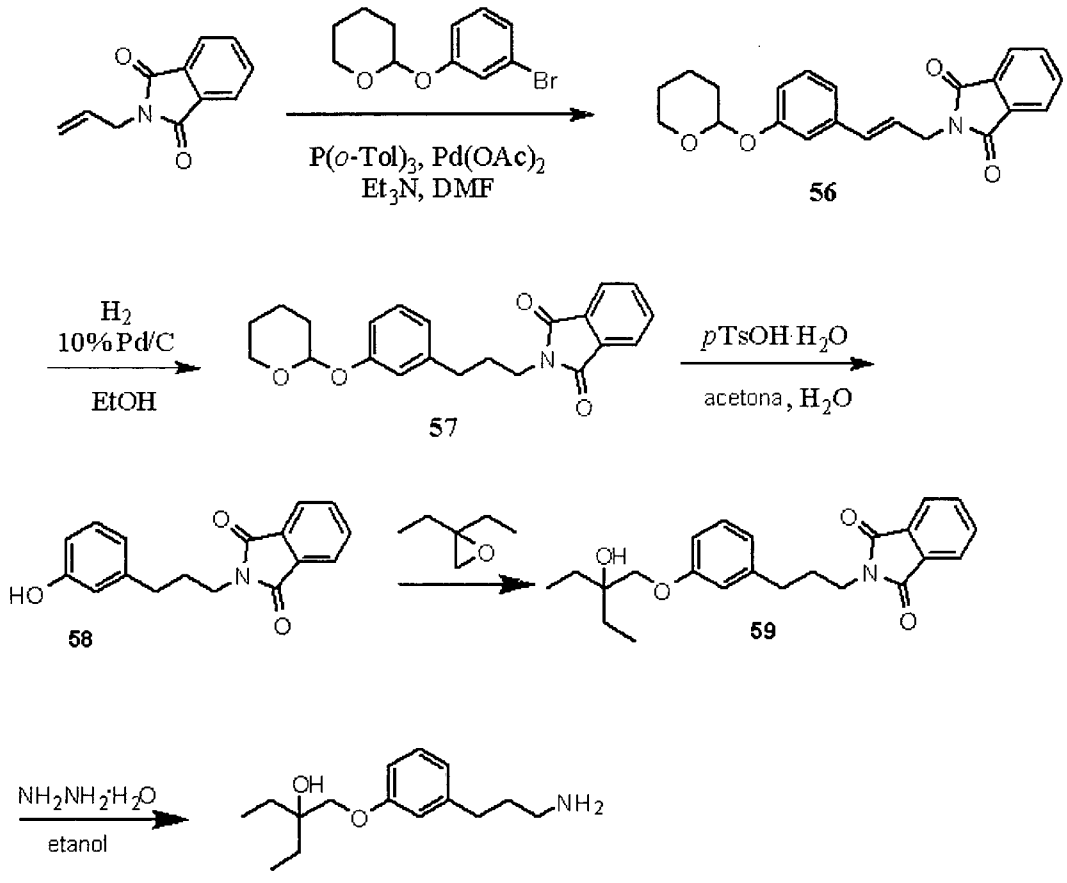
EJEMPLO 32

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



[00602] El 3-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)pentan-3-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 16..

Esquema 16



[00603] **Etapa 1**: Una solución de 2-(3-bromofenoxi)tetrahidro-2*H*-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 $Pd(OAc)_2$ (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%): ^{1}H 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).

[00604] **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%): ^{1}H 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).

[00605] **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%): ^{1}H 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).

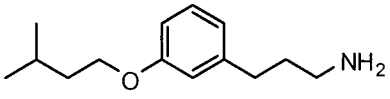
[00606] **Etapa 4**: La reacción de 2-(3-(3-hidroxifenil)propil)isoindolin-1,3-diona con 2,2-dietiloxirano

de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo **18** dio 2-(3-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona. ^{1}H 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).

[00607] **Etapa 5:** La desprotección de 2-(3-(3-(2-etil-2-hidroxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona usnado hidrato de hidrazina según el método descrito en el Ejemplo **18** dio el Ejemplo **32**. ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

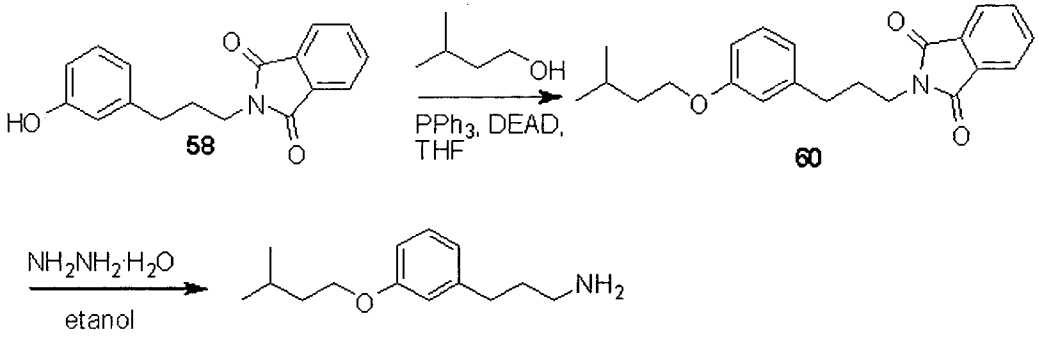
EJEMPLO 33

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



[00608] La 3-(3-(isopentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 17

Esquema 17



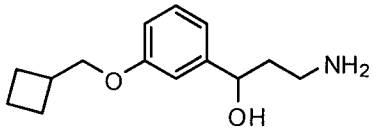
[00609] **Etapa 1:** A una mezcla de fenol **58** (1 g, 3,6 mmol), alcohol iso-amílico (0,3 mL, 3,7 mmol) y trifenilfosfina (1,02 g, 3,8 mmol) en THF (5 mL) se añadió DEAD (0,75 mL, 4,2 mmol) como una solución en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se concentró a presión 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%): ^{1}H 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).

[00610] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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 $[M+1]^+$.

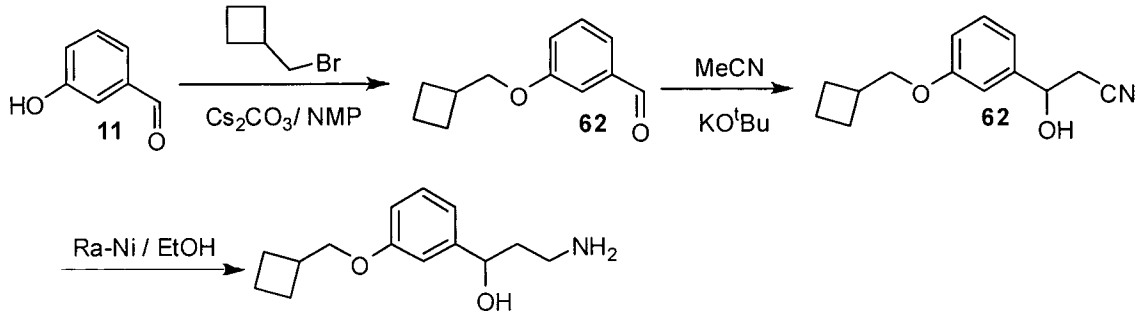
EJEMPLO 34

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



[00611] El 3-amino-1-(3-(ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 18.

Esquema 18



[00612] **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 Na_2SO_4 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

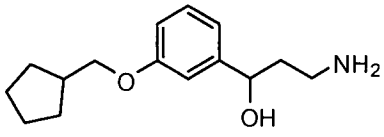
[00613] **Etapa 2**: A una suspensión agitada de *t*-BuOK (1,308 g, 10 mmol) en THF (10 mL), se enfrió hasta -50 °C, se añadió acetonitrilo (0,51 mL, 9,8 mmol), gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla resultante se agitó a -50 °C durante 30 min tras lo cual se añadió una solución de **61** (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 Na_2SO_4. 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%): ^{1}H 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).

[00614] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 35

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



[00615] 3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **71**.

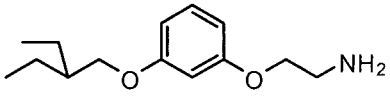
[00616] **Etapa 1**: El acoplamiento de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (8,46 g, 69,3 mmol) con ciclopentanmetanol (5,0 g, 69,3 mmol) dio 3-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,87 g, 7%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,96 (s, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,37-7,39 (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).

[00617] **Etapa 2**: La condensación de aldol con acetonitrilo y 3-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído dio 3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,4 g, 38%): ^{1}H 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).

[00618] **Etapa 3**: La reducción de 3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo dio el Ejemplo **35** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,086 g, 21%): ^{1}H 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



[00619] 2-(3-(2-Etilbutoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método descrito.

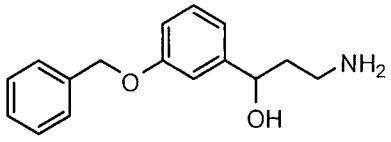
[00620] **Etapa 1**: El acoplamiento de 2-etilbutil 4-metilbencenosulfonate (0,5 g, 1,95 mmol) con el compuesto **24** (0,5 g, 1 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio 2-(2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,2 g, 31%): ^{1}H 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).

[00621] **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%): ^{1}H 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

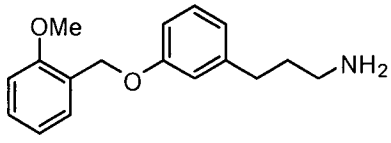
Preparación de 3-amino-1-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-ol



[00622] 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



[00623] 3-(3-(2-Metoxibenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

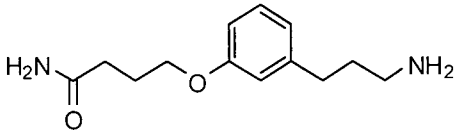
[00624] **Etapa 1**: El acoplamiento de Mitsunobu de alcohol 2-metoxibencílico con fenol **58** dio 2-(3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,26 g, 61%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 - 7,84 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,43 - 7,47 (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).

[00625] **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%). ^{1}H 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).

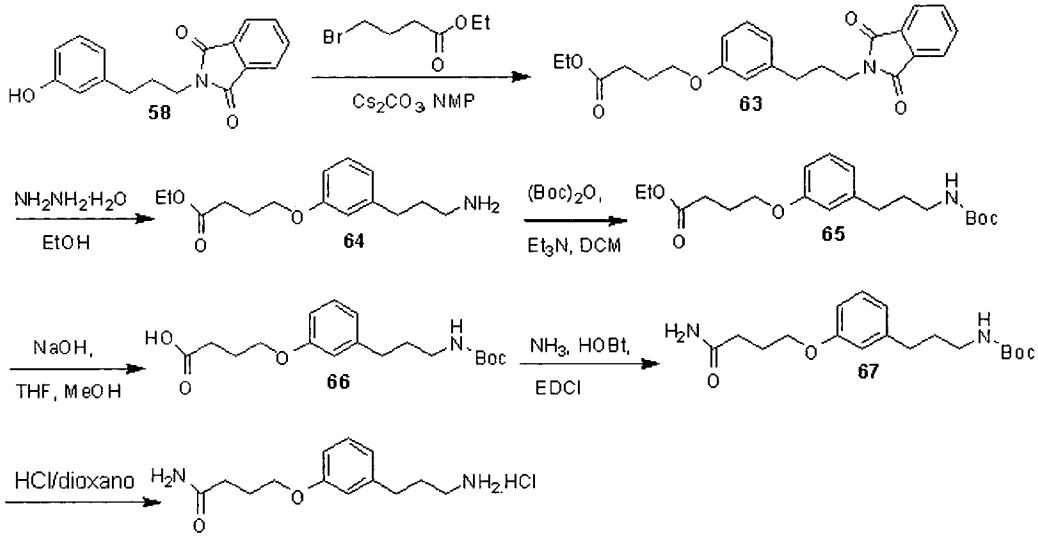
EJEMPLO 39

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



[00626] 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butanamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 19

Esquema 19



[00627] **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 Na_2SO_4 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[00628] **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): ^{1}H 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).

[00629] **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 $(Boc)_2O$ (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%): ^{1}H 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).

[00630] **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

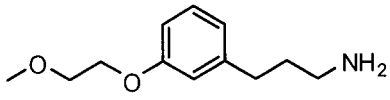
evaporar el solvente, la mezcla se neutralizó cuidadosamente hasta pH 6 con la adición de HCl diluido frío. Después de extraer con DCM, la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El ácido crudo **66** se utilizó directamente para posterior transformación. Rendimiento (3,1 g, crudo): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[00631] **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 Na_2SO_4 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[00632] **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 trituró con éter dietílico y se secó para dar el Ejemplo **39** clorhidrato en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0,360 g, 66%): ^{1}H 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). ^{13}C 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



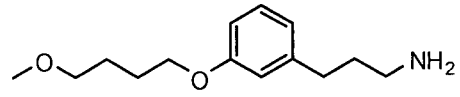
[00633] 3-(3-(2-Metoxietoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

[00634] **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%): ^{1}H 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).

[00635] **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%): ^{1}H 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 41

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



[00636] 3-(3-(4-Metoxibutoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

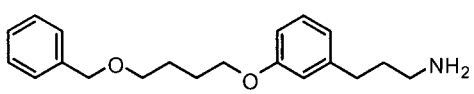
[00637] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con 4-metoxibutanol dio 2-(3-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,840 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,85 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,11-7,17 (m, 1H), 6,72-6,79 (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).

[00638] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 42

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



[00639] 3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

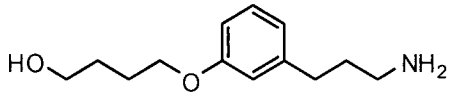
[00640] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con 4-benciloxibutanol dio 2-(3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,830 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,85 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 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).

[00641] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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

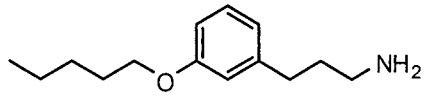


[00642] El 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito más abajo.

[00643] 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%): ^{1}H 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



[00644] La 3-(3-(pentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

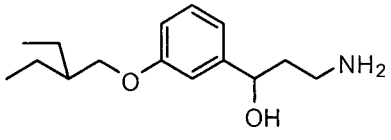
[00645] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **58** con bromuro de pentilo dio 2-(3-(3-(pentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,549 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,76 (d, *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).

[00646] **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%): ^{1}H

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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 45

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



[00647] El 3-amino-1-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **4**.

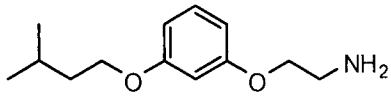
[00648] **Etapa 1**: El acoplamiento de 2-etilbutan-1-ol con 3-hidroxibenzaldehído de ciclohexilmetanol dio 3-(2-etilbutoxi)benzaldehído. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,96 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,13-7,19 (m, 1H), 3,90 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 4H), 0,93 (t, J = 6,0 Hz, 6H).

[00649] **Etapa 2**: La reacción de 3-(2-etilbutoxi)benzaldehído con acetonitrilo en presencia de LDA dio 3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo. ^{1}H 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).

[00650] **Etapa 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. ^{1}H 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



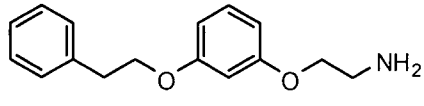
[00651] La 2-(3-(isopentiloxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00652] **Etapa 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%): ^{1}H 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).

[00653] **Etapa 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 47

Preparación de 2-(3-fenetoxifenoxi)etanamina



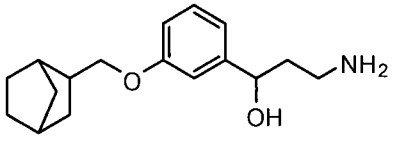
[00654] La 2-(3-fenetoxifenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **46**.

[00655] **Etapa 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.

[00656] **Etapa 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%): ^{1}H 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 48

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



[00657] 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**.

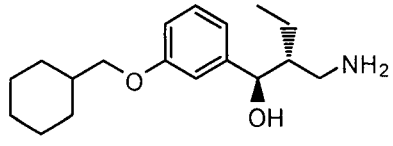
[00658] **Etapa 1.** La condensación de biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetanol con 3-hidroxibenzaldehído (**11**) en condiciones de Mitsunobu se realizó de acuerdo con el método dado en el Ejemplo **2**. El producto se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc/hexano) para dar 3-(biciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetoxi)benzaldehído en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,88 g, 32%). ^{1}H 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).

[00659] **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.). ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00660] **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%). ^{1}H RMN (400 MHz, 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



[00661] 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**.

[00662] **Etapa 1:** La condensación de (*R*)-4-bencil-3-butiriloxazolidin-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.). ^{1}H 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).

[00663] **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%). ^{1}H 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).

[00664] **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

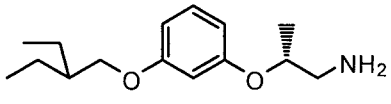
(m, 6H), 0,96-1,30 (m, 7H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 3H), -0,03 (s, 9H).

[00665] **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.

[00666] **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). ^{1}H 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 $[M + H]^+$; HPLC quiral: 6,98 min, 99,1% ee; RP-HPLC: 97,3 %, t_R = 5,06 min; HPLC quiral 99,6 % (AUC), t_R = 7,0 min. (método 1)

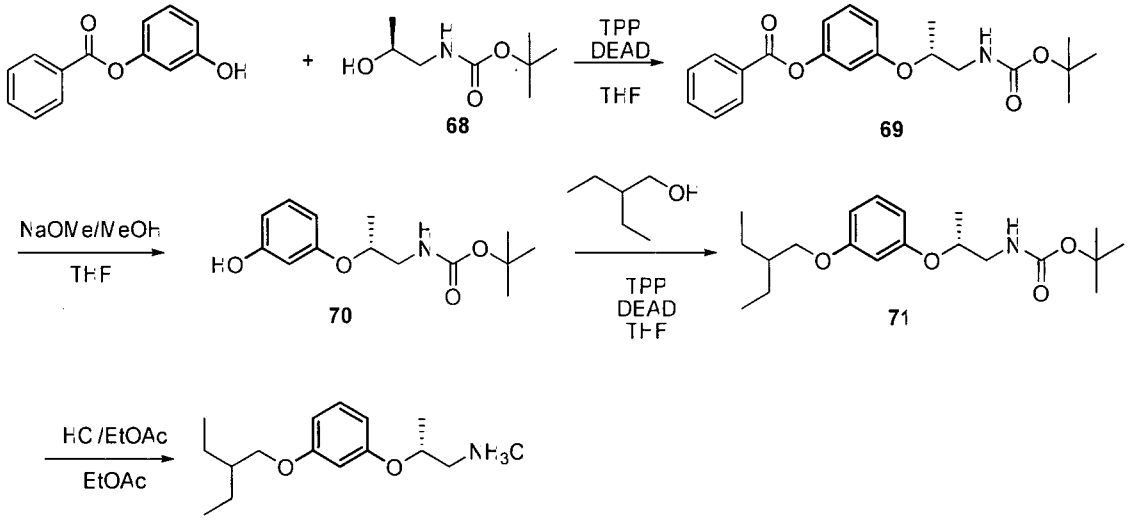
EJEMPLO 50

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



[00667] La (*R*)-2-(3-(2-etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 20

Esquema 20



[00668] **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%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

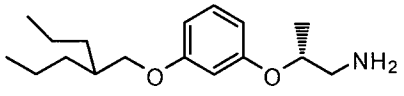
[00669] **Etapa 2**: Se agregó metóxido de sodio (6,1 mL de una solución al 30% en MeOH) a una solución de benzoato **69** (3,9 g, 10,5 mmol) en MeOH (100 mL). La reacción se agitó durante la noche, luego se extrajo de agua con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se 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%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[00670] **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%). ^{1}H 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).

[00671] **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.). ^{1}H 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



[00672] (*R*)-2-(3-(2-Propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **50**.

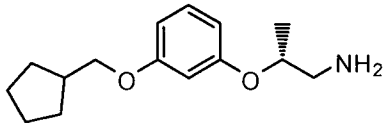
[00673] **Etapa 1**: La alquilación de fenol **70** con 2-propilpentan-1-ol dio 2-(3-(2-propilpentiloxi)fenoxi)propilcarbamato de (*R*)-*ter*-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,331, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (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).

[00674] **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%). ^{1}H 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



[00675] (*R*)-2-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **50**.

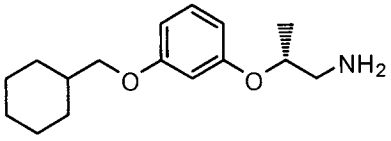
[00676] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **70** con ciclopentilmetanol dio 2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,116 g, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,17 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 4,91 (bs, 1H), 4,41-4,49 (m, 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).

[00677] **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.

[00678] **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-protegido). ^{1}H 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



[00679] (*R*)-2-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **52**.

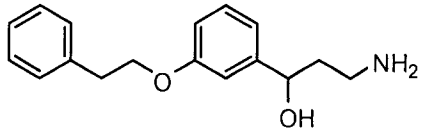
[00680] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **70** con ciclohexilmetanol dio 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (R)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09-7,15 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 4,95 (bs, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 6,4 MHz, 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).

[00681] **Etapa 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.

[00682] **Etapa 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-protegido). ^{1}H 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



[00683] 3-amino-1-(3-fenetoxifenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34 y 48**.

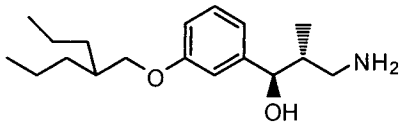
[00684] **Etapa 1:** La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con bromuro de fenetilo se realizó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **34**, excepto en que DMF se usó como solvente de reacción, para dar 3-fenetoxibenzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,98 g, 54%): ^{1}H RMN (400 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).

[00685] **Etapa 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%): ^{1}H 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).

[00686] **Etapa 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 55

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



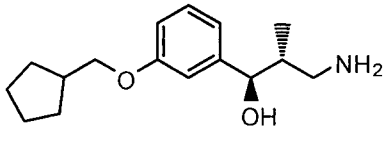
[00687] (1*R*,2*R*)-3-amino-2-metil-1-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo **72**.

[00688] **Etapa 1.** 2-((2*R*,3*R*)-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-((2*R*,3*R*)-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%). ^{1}H 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).

[00689] **Etapa 2.** 2-((2*R*,3*R*)-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%). ^{1}H 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 $[M+H]^+$; RP-HPLC: 94,9 %, t_R = 5,43 min; HPLC quiral 96,6 % (AUC), t_R = 6,53 min.

EJEMPLO 56

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



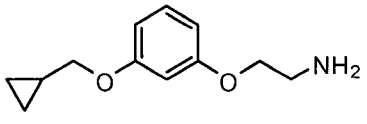
[00690] (1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo **72**.

[00691] **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%). ^{1}H 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).

[00692] **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 NH_3 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%). ^{1}H 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); ^{13}C 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



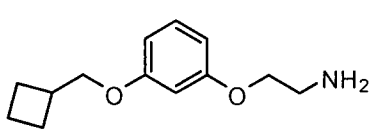
[00693] 2-(3-(Ciclopropilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **46**.

[00694] 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 Na_2SO_4 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

[00695] 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) 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



[00696] 2-(3-(Ciclobutilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **57**.

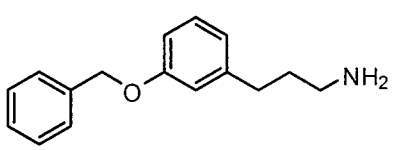
[00697] **Etapa 1**: La alquilación de fenol **24** con (bromometil)ciclobutano dio 2-(2-(3-(ciclobutilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de

un semisólido. Rendimiento (0,720 g, 58%): ^{1}H 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).

[00698] **Etapa 2**: La desprotección de 2-(2-(3-(ciclobutilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **58** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,316 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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, 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 59

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



[00699] 3-(3-(benciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **33**.

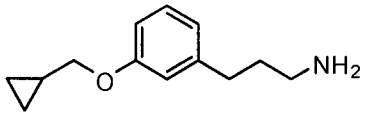
[00700] **Etapa 1**: En lugar de una reacción de Mitsunobu, se formó el éter por alquilación, tal como se describió. Una suspensión de fenol **58** (1 g, 3,5 mmol), bromuro de bencilo (0,3 mL, 3,5 mmol), carbonato de cesio (1,158 g, 3,5 mmol) en NMP (3,5 mL) se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla 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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00701] **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%): ^{1}H 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 60

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



[00702] 3-(3-(Ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **59**.

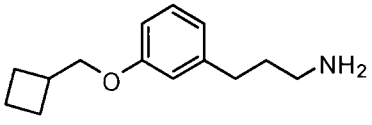
[00703] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **58** con ciclopropilmetilbromuro dio 2-(3-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,410 g, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 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).

[00704] **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%): ^{1}H 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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 61

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



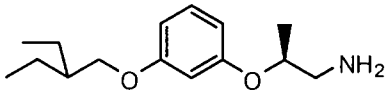
[00705] 3-(3-(Ciclobutilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **59**.

[00706] **Etapa 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).

[00707] **Etapa 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 $[M+1]^+$.

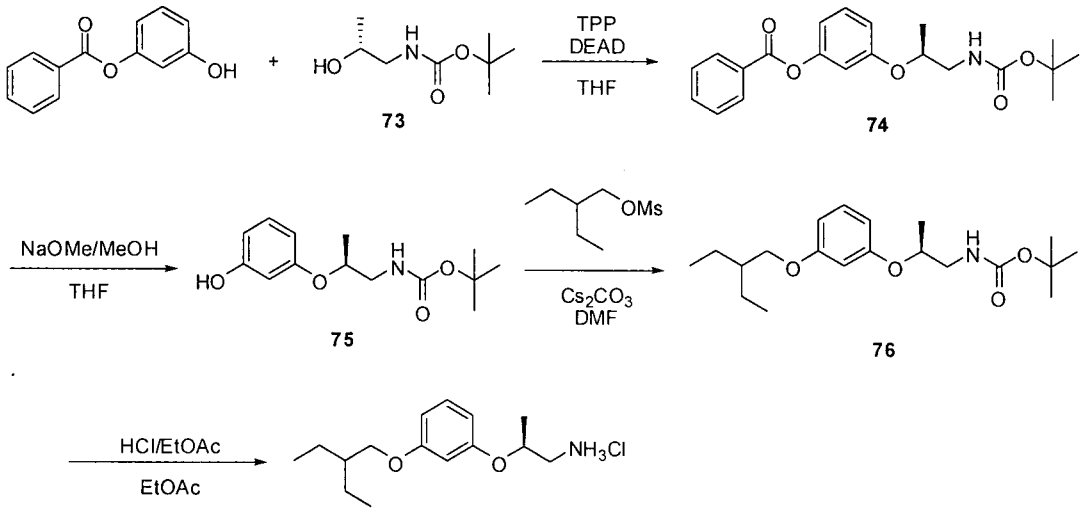
EJEMPLO 62

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



[00708] (*S*)-2-(3-(2-Etilbutoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el Esquema 21.

Esquema 21



[00709] **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%). ^{1}H 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).

[00710] **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%). ^{1}H 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).

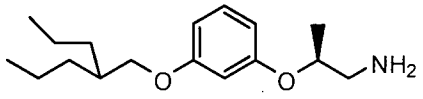
[00711] **Etapa 3:** El fenol **75** (0,605 g, 2,27 mmol), metansulfonato de 2-etilbutilo (0,504 g, 2,8 mmol), y carbonato de cesio (1,1 g, 3,4 mmol) se combinaron en DMF (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extrajo de cloruro de amonio acuoso saturado con acetato 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%). ^{1}H 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).

[00712] **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.). ^{1}H 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



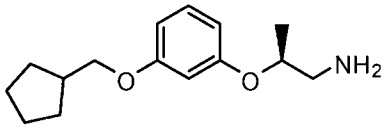
[00713] (*S*)-2-(3-(2-Propilpentiloxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **62**.

[00714] **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%). ^{1}H 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).

[00715] **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%). ^{1}H 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



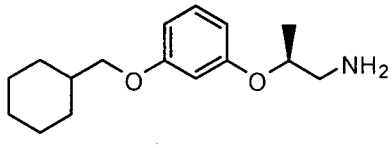
[00716] (*S*)-2-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **62**.

[00717] **Etapa 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%). ^{1}H 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).

[00718] **Etapa 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%). ^{1}H 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



[00719] (*S*)-2-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenoxi)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **62**.

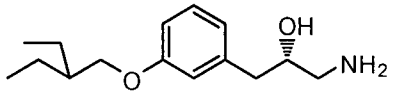
[00720] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **75** con metansulfonato de ciclohexilmetilo dio 2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenoxi)propilcarbamato de (S)-ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,331 g, 52%). ^{1}H RMN

(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).

[00721] **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%). ^{1}H 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



[00722] (*S*)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **6**.

[00723] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

[00724] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14

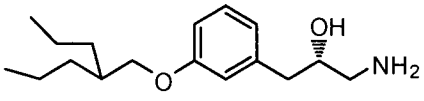
(t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 3H), 5,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,80 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 13,8, 5,0 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,47-1,31 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,2 Hz,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

[00725] **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.

[00726] **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%): ^{1}H 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



[00727] (*S*)-1-amino-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **66**.

[00728] **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%): ^{1}H 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).

[00729] **Etapa 2:** La metalación de 1-bromo-3-(2-propilpentiloxi)benceno seguido de la adición de (R)-(-)-

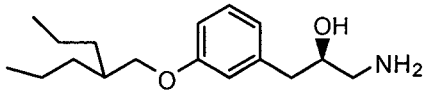
epiclorhidrina dio (S)-1-cloro-3-(3-(2-propilpentiloxi)fenil)propan-2-ol. Rendimiento (1,52 g, 58%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 5,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,78 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 11,2,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

[00730] **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.

[00731] **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%): ^{1}H RMN (400 MHz, 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



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

[00733] **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%): ^{1}H 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 =

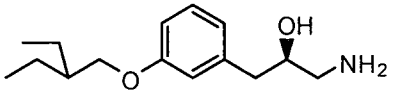
10,8, 5,6 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,39-1,25 (m, 8H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

[00734] **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.

[00735] **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%): ^{1}H 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



[00736] (*R*)-1-amino-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **6**.

[00737] **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%): ^{1}H 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).

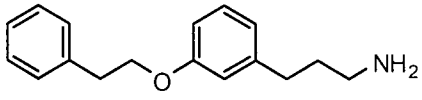
[00738] **Etapa 2:** El tratamiento de (*R*)-1-cloro-3-(3-(2-etilbutoxi)fenil)propan-2-ol con azida sódica de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **66** dio (*R*)-1-azido-3-(3-(2-

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

[00739] **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%): ^{1}H 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



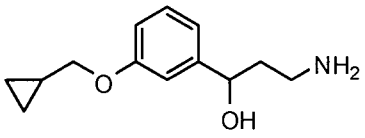
[00740] 3-(3-Fenetoxifenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

[00741] **Etapa 1:** La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con alcohol fenetílico dio 2-(3-(3-fenetoxifenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,360 g, 30%): ^{1}H 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, 2H), 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).

[00742] **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%): ^{1}H 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 $[M+1]^+$.

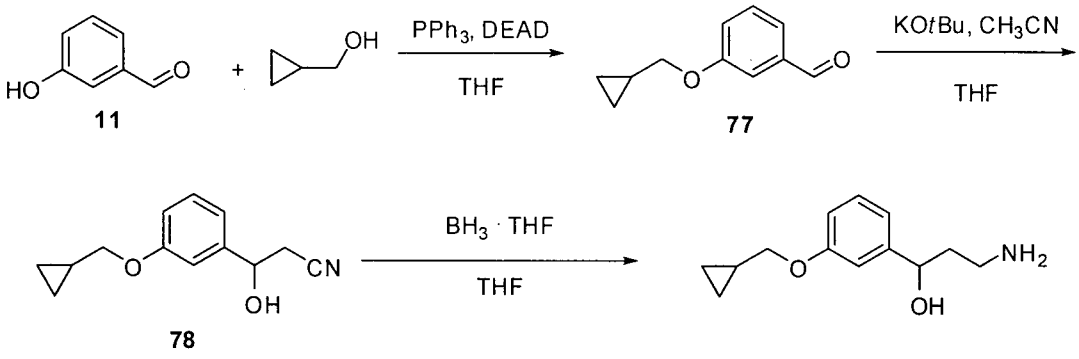
EJEMPLO 71

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



[00743] 3-amino-1-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 22.

Esquema 22



[00744] **Etapa 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 trituró con éter dietílico. El precipitado blanco resultante se eliminó por filtración. Se repitieron la trituración 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%): ^{1}H 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).

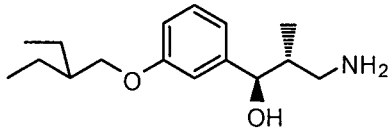
[00745] **Etapa 2:** A una solución de -50 °C de ter-butóxido de potasio (5,9 mL de una solución 1 M en THF, 5,9 mmol) bajo argón, se añadió acetonitrilo anhidro (0,22 g, 5,4 mmol), gota a gota, y la reacción se agitó durante 15 min a -50 °C. A esto se añadió, gota a gota, una solución de éter fenílico **77** (0,865 g,

4,9 mmol) en THF anhidro (3 mL) con agitación continua a -50 °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%): ^{1}H 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 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (brs, 1H), 2,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,86 - 0,98 (m, 1H), 0,26 - 0,38 (m, 2H), -0,06 - 0,04 (m, 2H).

[00746] **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%): ^{1}H 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* = 8,0,1H), 3,48 (d, *J* = 7,2, 2H), 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).

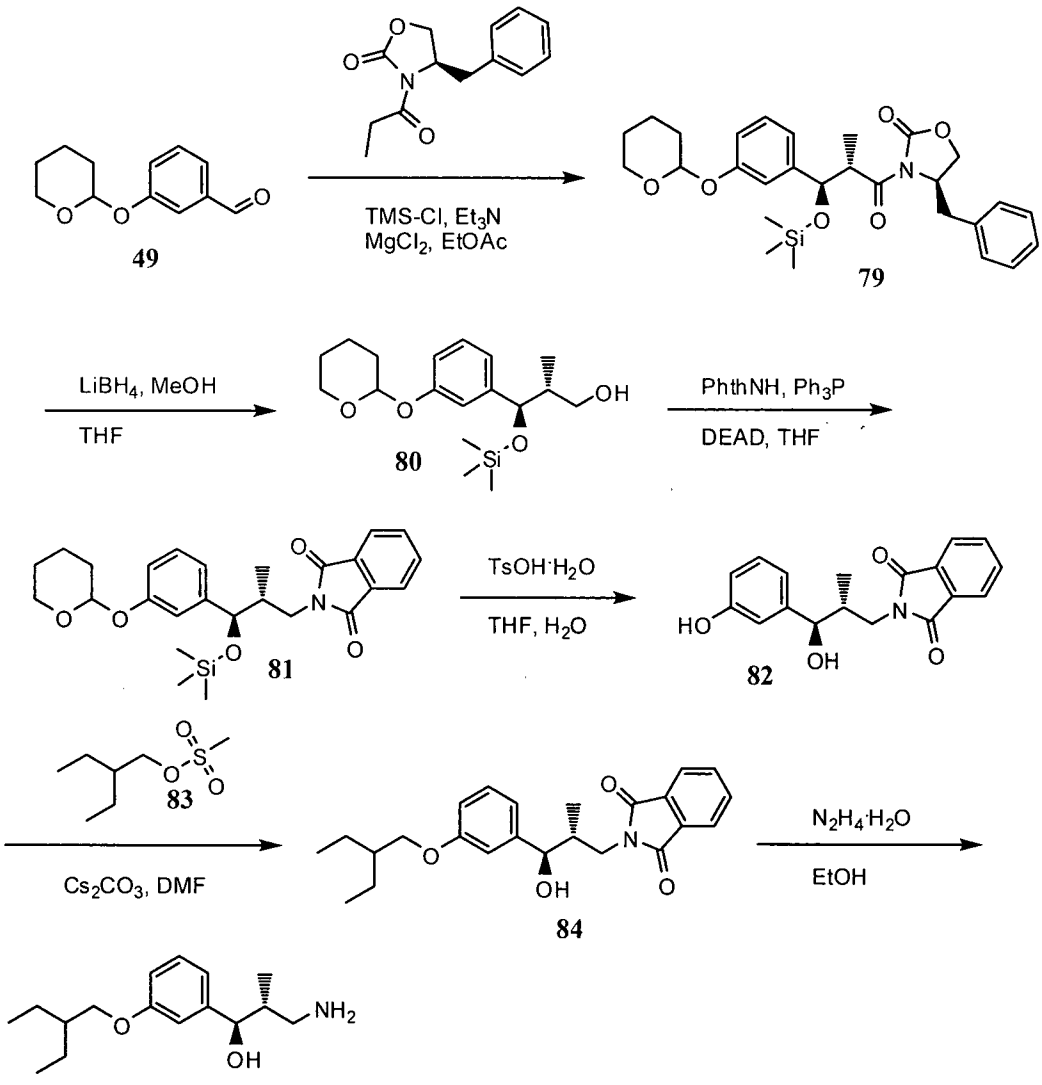
EJEMPLO 72

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



[00747] (1*R*,2*R*)-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



[00748] **Etapa 1.** La condensación de (*R*)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona con 3-(tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)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.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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,

3H), 1,60-1,74 (m, 3H), 0,86 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,00 (d, J = 1,2 Hz, 9H).

[00749] **Etapa 2.** A una suspensión enfriada (0 °C) de $LiBH_4$ (6,57 g, 301,7 mmol) en THF anhidro (75 mL) se añadió MeOH (6,2 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Después de añadir una solución de oxazolidinona **79** (19,1 g, 37,3 mmol) en THF anhidro (170 mL), la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La solución de NH_4Cl (25%, 100 mL) se añadió lentamente a la mezcla de reacción durante 1 h y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 h. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con MTBE, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc/hexano) para dar el alcohol **80** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (8,57 g, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (dt, J = 2,9, 7,8 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 1H), 6,87-7,02 (m. 2H), 5,41 (dt, J = 3,3, 8,4 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 5,7, 6,8 Hz, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 3H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 3H), 0,81 (dd, J = 5,1, 7,0 Hz, 3H), 0,00 (s, 9H).

[00750] **Etapa 3.** La reacción de Mitsunobu de alcohol **80** con ftalimida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **45** dio ftalimida **81** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (10,39 g, 91%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-7,92 (m, 4H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,76-6,83 (m, 1H), 5,37 (dt, J = 3,3, 15,5 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,62-3,77 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,40 (ddd, J = 1,4, 9,2, 13,7 Hz, 1H), 2,24-2,31 (m, 1H), 1,65-1,89 (m, 3H), 1,44-1,64 (m, 3H), 0,64 (dd, J = 3,5, 6,9 Hz, 3H), -0,06 (s, 9H).

[00751] **Etapa 4.** Una mezcla de fenol protegido con THP **81** (4,10 g, 8,51 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,36 g, 1,9 mmol) en THF (40 mL) y agua (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con 20% de hexano/EtOA. El

precipitado se filtró, se lavó con hexano, luego con 20% de EtOAc/hexano. La purificación del precipitado por cromatografía flash (gradiente de 40 a 100% de EtOAc/hexano) dio el fenol **82** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (1,74 g, 83%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 7,76-7,83 (m, 4H), 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68-6,74 (m, 2H), 6,55 (ddd, J = 1,0, 2,4, 8,0 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 4,1, 6,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 5,1, 13,7 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 9,8, 13,5 Hz, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 0,61 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

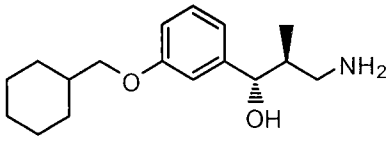
[00752] **Etapa 5**. Una mezcla de mesilato **83** (0,230 g, 1,28 mmol), fenol **82** (0,348 g, 1,12 mmol) y Cs_2CO_3 (0,502 g, 1,54 mmol) en DMF anhidra (7 mL) se agitó bajo argón a 60 °C durante 24 h. El NH_4Cl acuoso (25%, 100 mL) y el producto se extrajeron dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc/hexano) para dar éter **83** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,216 g, 49%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75-7,80 (m, 4H), 7,14 (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), 3,79 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 5,5, 13,7 Hz, 1H), 3,41 (dd, J = 9,4, 13,7 Hz, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,31-1,47 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[00753] **Etapa 6**. La ftalimida **83** se desprotegió de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **45** para dar amina cruda que se purificó por cromatografía usando el gradiente de 20% de NH_3 7 N/MeOH en EtOAc/hexanos (50 a 100%) para dar el Ejemplo **72** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,051 g, 23%). ^{1}H 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, 8,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 5,7, 12,7 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 5,9, 12,7 Hz, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,39-1,56 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,73 (d, J = 6,8 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, 69,8, 45,2, 42,1, 41,3, 23,3, 14,0, 10,3; LC-MS (ESI+) 266,3 $[M+H]^+$; RP-HPLC: 94,9 %, t_R = 4,56 min; HPLC quiral 97,9 % (AUC), t_R = 7,20 min.

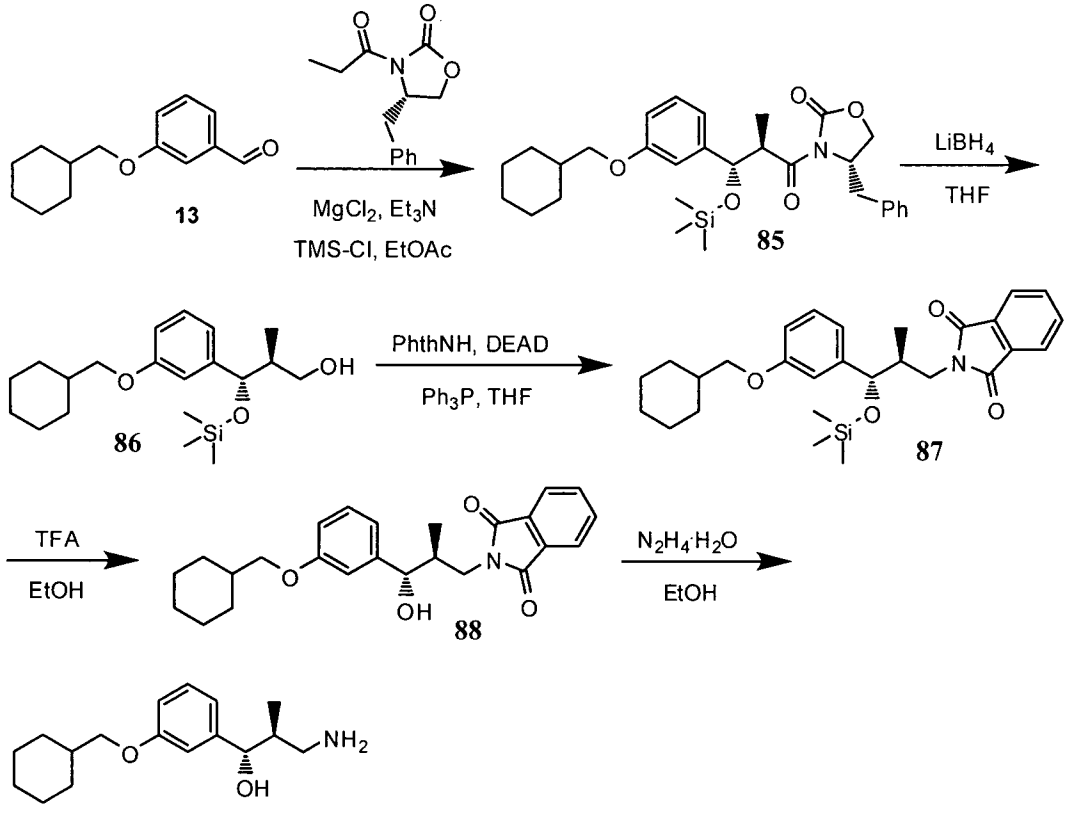
EJEMPLO 73

Preparación de (1S,2S)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol



[00754] 3-((1*S*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 24.

Esquema 24



[00755] **Etapa 1:** A una mezcla de (*S*)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (2,16 g, 9,26 mmol), $MgCl_2$ anhidro (0,104 g, 1,09 mmol) y 3-(ciclohexilmetoxi)benzaldehído (**13**) (2,22 g, 10,2 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió Et_3N (2,7 mL,

19,4 mmol) seguido de clorotrimetilsilano (1,8 mL, 14,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 24 h y luego se filtró a través de una capa de gel de sílice, que luego se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 1 a 30% de EtOAc/hexano) para dar imida **85** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (4,63 g, cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22-7,34 (m, 6H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 4,87 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,29 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 3,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 7,0 Hz, 9,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,03 (dd, J = 3,0 Hz, 13,5 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 7,6 Hz, 13,5 Hz, 1H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,08-1,26 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,74 (d, J = 7,04 Hz, 3H), -0,10 (s, 9H).

[00756] **Etapa 2:** A una solución de imida **85** (2,01 g, 4,45 mmol) en THF anhidro (30 mL) se añadió una solución de $LiBH_4$ en THF (2M, 5 mL, 10 mmol) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl (15 mL) lentamente seguido de MTBE. La mezcla se agitó durante 15 min, las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5 a 40% de EtOAc/hexano) para dar alcohol **86** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,57 g, 37%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 4,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,61 (d, J = 6,9 Hz, 3H), -0,07 (s, 9H).

[00757] **Etapa 3:** A una solución fría (0 °C) de alcohol **86** (0,57 g, 1,63 mmol), ftalimida (0,35 g, 2,38 mmol) y Ph_3P (0,72 g, 2,75 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo argón se añadió solución de azodicarboxilato de dietilo (0,5 mL, 3,00 mmol) en THF anhidro (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo argón mientras se calentaba hasta temperatura ambiente

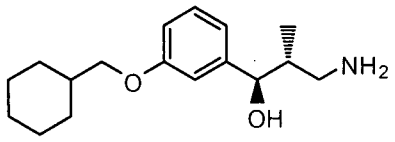
y luego el solvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en diclorometano/hexano y se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc/hexano) para dar ftalimida **87** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,62 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (m, 4H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,63-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 13,7 Hz, 9,2 Hz, 1H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,12-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,64 (d, J = 6,9 Hz, 3H), -0,05 (s, 9H).

[00758] **Etapa 4**: A una solución de TMS éter **87** (0,62 g, 1,29 mmol) en EtOH (abs, 20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (25 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min, se concentró a presión reducida, se reevaporó con EtOAc, luego con hexano para dar alcohol **88** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,58 g, cuant.). El producto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 13,7 Hz, 9,4 Hz, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,10-1,27 (m, 3H), 0,97-1,10 (m, 2H), 0,65 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

[00759] **Etapa 5**: El clivaje de ftalimida de alcohol **88** se realizó según el método descrito en el Ejemplo **1** excepto en que la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 18 h. El producto se purificó por cromatografía flash usando 4% de NH_3 7 N/MeOH en diclorometano para dar el Ejemplo **73** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,29 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 6,73 (ddd, J = 1,0 Hz, 2,5 Hz y 8,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,57-2,59 (m, 2H), 1,57-1,79 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,59 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,2, 147,4, 129,3, 119,6, 113,4, 113,3, 78,3, 73,2, 46,2, 42,5, 37,9, 26,7, 26,0, 16,9, 15,4; ESI MS m/z 278,2 $[M + H]^+$. HPLC quiral 97,7% (AUC), t_R = 8,8 min.

EJEMPLO 74

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



[00760] 3-((1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **73**.

[00761] **Etapa 1**: La condensación de (*R*)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona con aldehído **13** según el método descrito en el Ejemplo 45 dio (*S*)-4-bencil-3-((2*S*,3*R*)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metil-3-(trimetilsililoxi)propanoil)oxazolidin-2-ona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (4,30 g, cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22-7,34 (m, 6H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,29 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 3,0 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 7,0 Hz, 9,4 Hz, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,03 (dd, *J* = 3,0 Hz, 13,5 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 7,6 Hz, 13,5 Hz, 1H), 1,60-1,79 (m, 6H), 1,08-1,26 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,74 (d, *J* = 7,04 Hz, 3H), -0,10 (s, 9H).

[00762] **Etapa 2**: El clivaje de oxazolidinona de imida según el método descrito en el Ejemplo **73** dio (2*R*,3*R*)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metil-3-(trimetilsililoxi)propan-1-ol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,77 g, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,73-6,80 (m, 3H), 4,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), -0,07 (s, 9H).

[00763] **Etapa 3**: La reacción de Mitsunobu según el método descrito en el Ejemplo **73** dio 2-((2S,3S)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metil-3-(trimetilsililoxi)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un

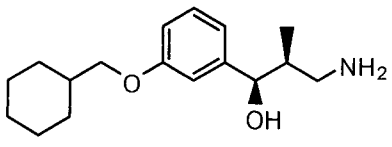
aceite incoloro. Rendimiento (0,58 g, 60 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (m, 4H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,66-6,69 (m, 1H), 4,57 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,63-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 13,7 Hz, 9,2 Hz, 1H), 2,25-2,32 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,12-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,64 (d, J = 6,9 Hz, 3H), -0,05 (s, 9H).

[00764] **Etapa 4**: La desprotección de TMS de éter según el método descrito en el Ejemplo **73** dio 2-((2*S*,3*S*)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,58 g, cuant.). El producto se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-7,80 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,65-6,68 (m, 1H), 4,40 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 13,7 Hz, 9,4 Hz, 1H), 2,21-2,28 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 6H), 1,10-1,27 (m, 3H), 0,97-1,10 (m, 2H), 0,65 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

[00765] **Etapa 5**: El clivaje de ftalimida de imida se realizó según el método descrito en el Ejemplo **73** para dar el Ejemplo **74** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento 0,232 g (69 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78-6,80 (m, 2H), 6,73 (ddd, J = 1,0 Hz, 2,5 Hz y 8,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,57-2,59 (m, 2H), 1,57-1,79 (m, 7H), 1,11-1,27 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H), 0,59 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,2, 147,4, 129,3, 119,6, 113,4, 113,3, 78,3, 73,2, 46,2, 42,5, 37,9, 26,7, 26,0, 16,9, 15,4; ESI MS m/z 278,3 $[M + H]^+$. HPLC quiral 97,5 % (AUC), t_R = 8,3 min.

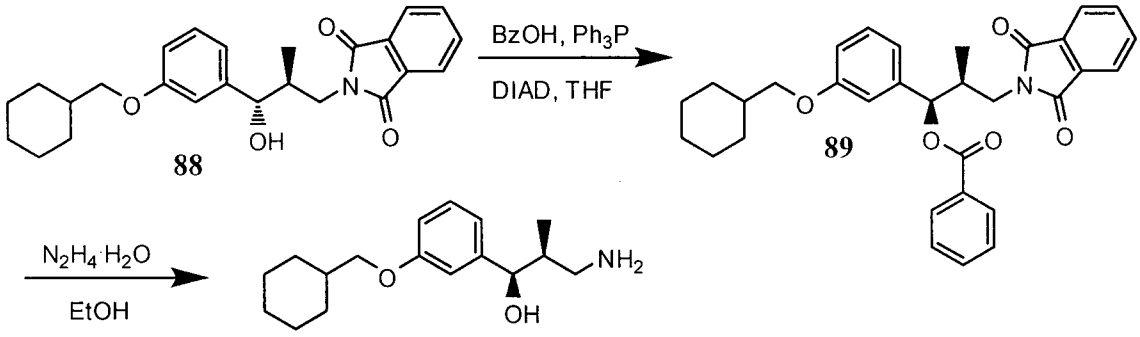
EJEMPLO 75

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



[00766] 3-((1*R*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el Esquema 25.

Esquema 25



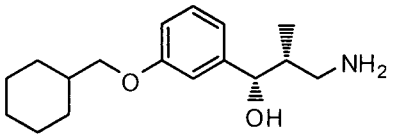
[00767] **Etapa 1.** A una solución fría (0 °C) de Ph_3P (0,315 g, 1,20 mmol) en THF anhidro (3 mL) se añadió una solución de DIAD (0,252 g, 1,24 mmol) en THF anhidro (3 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min después de lo cual se formó un precipitado blanco de complejo Ph_3P-DIAD. A esta suspensión se añadió una solución de 2-((2*S*,3*S*)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)isoindolin-1,3-diona (**88**) (0,403 g, 0,99 mmol) en THF anhidro (3 mL) seguido de una solución de ácido benzoico (0,134 g, 1,10 mmol) en THF anhidro (3 mL). Se agregó una cantidad adicional en THF (2 mL) a la mezcla de reacción que se agitó a 0 °C durante 20 min, y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 10 a 100% de EtOAc/hexano) para dar benzoato **89** en forma de una espuma blanca. Rendimiento (0,316 g, 63 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00-8,03 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 4H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,81 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 3H), 3,50 (dd, *J* = 6,8 Hz, 13,9 Hz, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 1,58-1,75 (m, 6H), 1,06-1,24 (m, 3H), 0,95-1,02 (m, 2H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

[00768] **Etapa 2.** La desprotección de imidobenzoato **89** según el método descrito en el Ejemplo **33** excepto en que se usó 5x

exceso molar de monohidrato de hidrazina dio el Ejemplo **75** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,030 g, 15 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,88-6,72 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 6,3 Hz, 12,5 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 6,1 Hz, 12,5 Hz, 1H), 1,50-1,84 (m, 7H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,66 (d, J = 6,9 Hz, 3H). ESI MS m/z 278,6 [M + H]$^+$. HPLC quiral: 97,8 %, t_R = 9,13 min.

EJEMPLO 76

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



[00769] (1*S*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-metilpropan-1-ol se preparó de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo **75**.

[00770] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu según el método descrito en el Ejemplo **75** dio benzoato de (1*S*,2*R*)-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropilo en forma de una espuma blanca. Rendimiento (0,456 g, 76 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00-8,03 (m, 2H), 7,76-7,80 (m, 4H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,72-6,76 (m, 1H), 5,81 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,68-3,74 (m, 3H), 3,50 (dd, J = 6,8 Hz, 13,9 Hz, 1H), 2,50-2,53 (m, 1H), 1,58-1,75 (m, 6H), 1,06-1,24 (m, 3H), 0,95-1,02 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

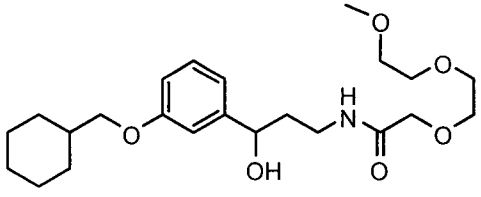
[00771] **Etapa 2**: La desprotección de benzoato de (1*S*,2*R*)-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropilo según el método descrito en el Ejemplo **75** dio *N*-((2*R*,3*S*)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)benzamida en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,179 g, 52 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 3H), 7,17 (t, J = 15,7 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,70-6,74 (m, 1H), 5,14 (d,

J = 4,7 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,94-1,58 (m, 2H), 0,69 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

[00772] **Etapa 3:** Una mezcla de *N*-((2*R*,3*S*)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil)benzamida (0,179 g, 0,47 mmol), monohidrato de hidrazina (0,2 mL), solución acuosa de NaOH (50% p/p, 0,5 mL) y NaOEt (30% en MeOH, 1 mL) se calentó a 60 °C bajo argón durante 6 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió salmuera y el producto se extrajo en MTBE. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash (5% de NH 7 N/MeOH en CH_2Cl_2) para dar el Ejemplo **76** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,049 g, 38 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 6,88-6,72 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 6,3 Hz, 12,5 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 6,1 Hz, 12,5 Hz, 1H), 1,50-1,84 (m, 7H), 1,08-1,27 (m, 4H), 0,96-1,07 (m, 2H), 0,66 (d, J = 6,9 Hz, 3H); ESI MS 278,5 $[M+H]^+$. HPLC quiral: 92,6%, t_R = 10,0 min.

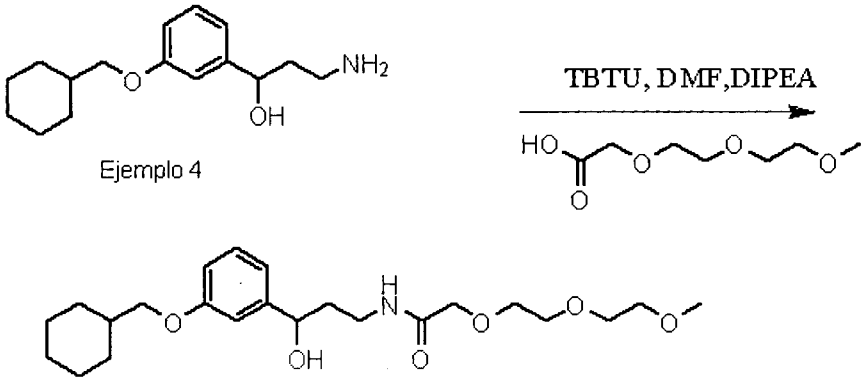
EJEMPLO 77

Preparación de N-(3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetamida



[00773] *N*-(3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acetamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 26.

Esquema 26

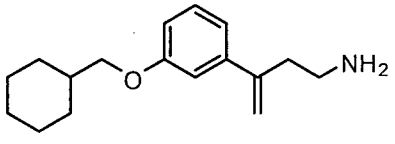


Ejemplo 4

[00774] **Etapa 1:** A una mezcla de ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)acético (0,6 g, 3,34 mmol), TBTU (1,2 g, 4,0 mmol) y DIPEA (1,3 ml, 4,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (1,0 g, 3,34 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (2x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10 a 50% de EtOAc-hexanos) dio el Ejemplo **77** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,7 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 2H), 6,72-6,75 (m, 1H), 5,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,48-4,52 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,39-3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,12-3,17 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 1,61-1,79 (m, 8H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,98-1,06 (m, 2H).

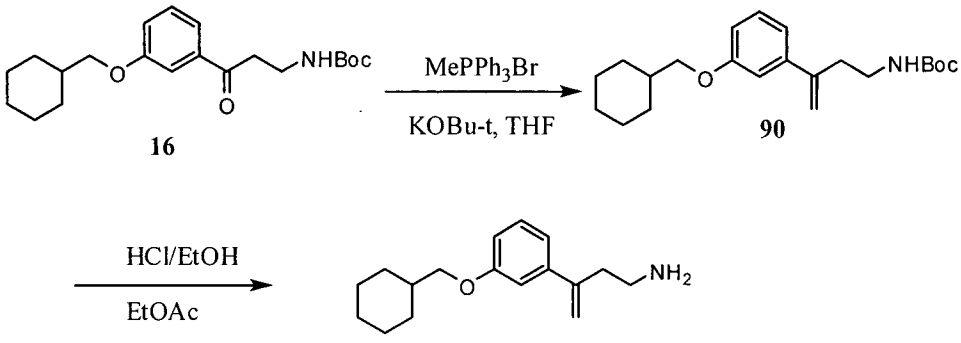
EJEMPLO 78

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-en-1-amina



[00775] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-en-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 27.

Esquema 27

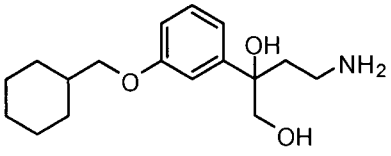


[00776] **Etapa 1:** A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (1,2 g, 3,32 mmol) en THF (10 ml) se añadió KOBu-t (1 M en THF, 6,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se agregó el compuesto **16** (1,0 g, 2,77 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se añadió AcOH (0,18 g, 2,77 mmol). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 15 al 50% de EtOAc-hexanos) dio olefina **90** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,56 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 5,35 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,66-1,91 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 4H), 1,01-1,10 (m, 2H).

[00777] **Etapa 2:** La desprotección de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-enilcarbamato de ter-butilo. de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **78** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,1 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (bs, 3H), 7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85-7,03 (m, 3H), 5,46 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,79-2,88 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,60-1,84 (m, 6H), 1,13-1,28 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

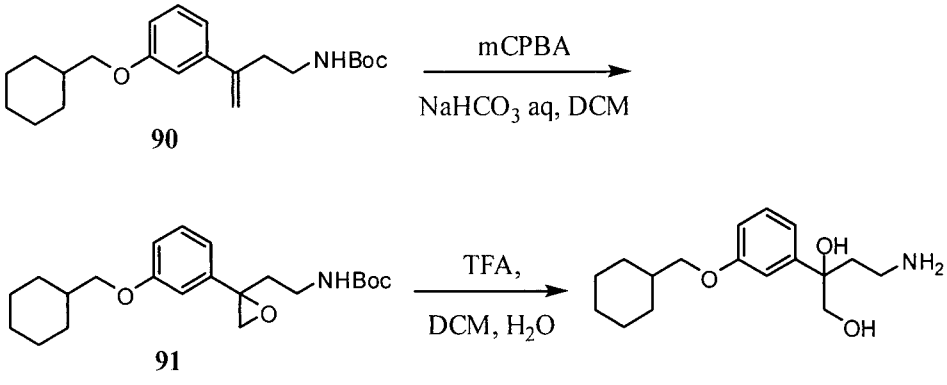
EJEMPLO 79

Preparación de 4-amino-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butano-1,2-diol



[00778] 4-amino-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butano-1,2-diol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 28.

Esquema 28



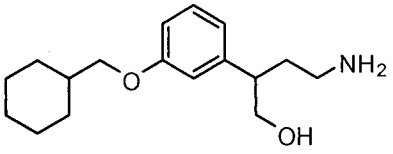
[00779] **Etapa 1:** La epoxidación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-enilcarbamato de ter-butilo (**90**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio 2-(2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)oxiran-2-il)etilcarbamato de ter-butilo (**91**) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,07 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,37 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,89 (qt, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 1,61-1,84 (m, 7H), 1,33 (s, 9H), 1,13-1,24 (m, 4H), 0,98-1,08 (m, 2H).

[00780] **Etapa 2:** A una mezcla de 2-(2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)oxiran-2-il)etilcarbamato de ter-butilo (**91**) (0,04 g, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) se añadió agua (0,1 ml) y TFA (0,8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (15% de NH_3 7 M en metanol-

DCM) dio el Ejemplo **79** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,03 g, 93%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,28 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,19-3,26 (m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 2H), 1,67-1,89 (m, 7H), 1,20-1,48 (m, 4H), 1,02-1,13 (m, 2H).

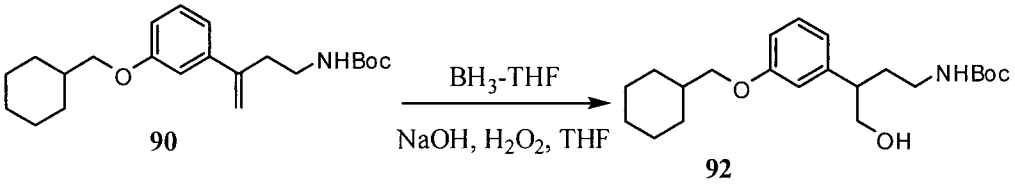
EJEMPLO 80

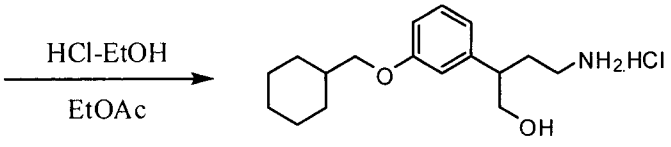
Preparación de 4-amino-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-ol



[00781] 4-amino-2-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 29.

Esquema 29





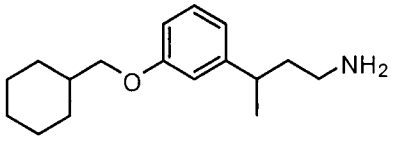
[00782] **Etapa 1:** A una solución de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-enilcarbamato de ter-butilo (**90**) (0,32 g, 0,89 mmol) en THF (10 ml) se añadió BH_3 (1 M en THF, 2,4 ml, 2,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h, se añadió NaOH acuoso (1 M, 6,0 ml, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 h y temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se añadió a H_2O_2 (6 ml, 30%) y se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La parte de acetato de etilo se lavó con salmuera (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 30 a 75% de EtOAc-hexanos) dio 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-4-hidroxibutilcarbamato de ter-butilo (**92**) en forma de un aceite

incoloro. Rendimiento (0,2 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 3,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,58-3,68 (m, 2H), 2,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 2H).

[00783] **Etapa 2:** La desprotección de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-4-hidroxibutilcarbamato de ter-butilo (**92**) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **80** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,06 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,21 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,76-6,83 (m, 3H), 3,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,60-3,72 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,68-1,98 (m, 7H), 1,20-1,46 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H).

EJEMPLO 81

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



[00784] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-amina se preparó de acuerdo con los métodos usados en los Ejemplos **10 y 5**.

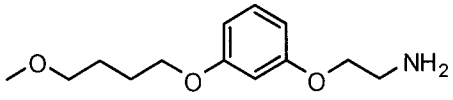
[00785] **Etapa 1:** La hidrogenación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-enilcarbamato de ter-butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,23 g, 92%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68-6,75 (m, 3H), 3,69-3,74 (m, 4H), 2,95-3,08 (m, 2H), 2,65-2,74 (m, 1H), 1,65-1,86 (m, 7H), 1,41 (s, 9H), 1,15-1,35 (m, 3H), 0,98-1,09 (m, 2H).

[00786] **Etapa 2:** La desprotección de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butilcarbamato de ter-butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **83** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,07 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (bs, 3H), 7,18(t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,70-2,75

(m, 1H), 1,60-1,82 (m, 8H), 1,10-1,26 (m, 6H), 0,96-1,06 (m, 2H).

EJEMPLO 82

Preparación de 2-(3-(4-metoxibutoxi)fenoxi)etanamina



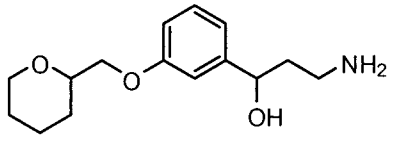
[00787] 2-(3-(4-Metoxibutoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **7**.

[00788] **Etapa 1:** La reacción de Mitsunobu de fenol **24** con 4-metoxibutanol dio 2-(2-(3-(4-metoxibutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,58 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,11 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,42-6,47 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,42 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,6-1,74 (m, 2H).

[00789] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(4-metoxibutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **82** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,241 g, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (t , *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,35 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,84 (t , *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,71-1,86 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) 159,9, 159,8, 129,9, 106,7, 106,6, 101,1, 71,5, 70,2, 67,1, 57,8, 40,9, 25,6, 25,5. MS: 240 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 83

Preparación de 3-amino-1-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)fenil)propan-1-ol



[00790] 3-amino-1-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **34**.

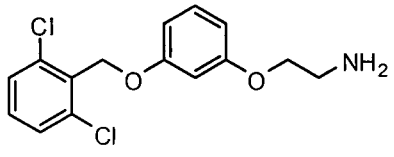
[00791] **Etapa 1**: La alquilación de 3-bromobenzaldehído con éster tetrahidro-piran-2-ilmetílico del ácido metansulfónico dio 3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,4 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,96 (s, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,20-7,25 (m, 1H), 3,92-4,09 (m, 4H), 3,39-3,77 (m, 1H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,42-1,71 (m, 5H).

[00792] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,1 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,31 (m, 1H), 6,93-6,99 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 4,97-5,03 (m, 1H), 3,68-4,01 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 1H), 2,75 (d, *J* =6,4, 2H), 1,90-1,93 (m, 1H), 1,43-1,71 (m, 5H).

[00793] **Etapa 3**: La reducción de 3-hidroxi-3-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **83** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,59 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,21 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,2, 1H), 3,85-3,91 (m, 3H), 3,58-362 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 2,55-2,68 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 1H), 1,25-1,66 (m, 7H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,4, 148,3, 128,9, 117,9, 112,4, 111,7, 75,4, 71,2, 70,8, 67,3, 42,4, 40,1, 27,7, 25,5, 22,6. MS: 266 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 84

Preparación de 2-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenoxi)etanamina



[00794] 2-(3-(2,6-Diclorobenciloxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

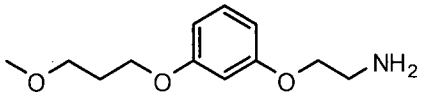
[00795] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con bromuro de 2,6-diclorobencilo dio 2-(2-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,73 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,82 (m, 2H), 7,32-7,36 (m,

2H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,22 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

[00796] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **84** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,27 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55-7,58 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,0, 159,6, 136,0, 131,7, 131,5, 130,0, 128,8, 107,4, 106,7, 101,3, 70,2, 64,9, 40,9. MS: 312 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 85

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



[00797] 2-(3-(3-Metoxipropoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

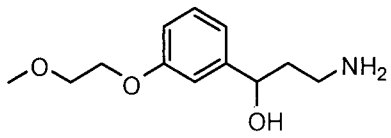
[00798] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **24** con éster 3-metoxi-propílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-(3-metoxipropoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,1 g, 88%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,43-6,49 (m, 3H), 4,19 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H).

[00799] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(3-metoxipropoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **85** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,209 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 3,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89-1,95 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,8, 129,9, 106,7,

106,6, 101,1, 70,2, 68,5, 64,5, 57,9, 41,0, 28,9. MS: 226 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 86

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



[00800] 3-amino-1-(3-(2-metoxietoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **54**.

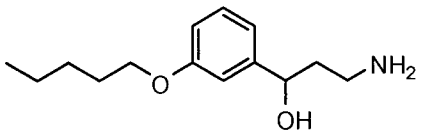
[00801] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con éster 2-metoxi-etílico del ácido metansulfónico dio 3-(2-metoxi-etoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,96 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,41-7,48 (m, 3H), 7,22-7,24 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H).

[00802] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(2-metoxi-etoxi)benzaldehído dio 3-(3-(2-metoxi-etoxi)-fenil)-3-hidroxipropionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,4 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,32 (m, 1H), 6,95-7,0 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,0 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,75 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H).

[00803] **Etapa 3**: La reducción de 3-(3-(2-metoxi-etoxi)-fenil)-3-hidroxi-propionitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **86** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,45 g, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,86-6,89 (m, 2H), 6,76 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,58-2,66 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 148,3, 129,0, 118,0, 112,4, 111,7, 71,2, 70,4, 66,7, 58,2, 42,3. MS: 226 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 87

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



[00804] 3-amino-1-(3-(pentiloxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34**.

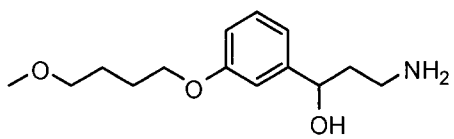
[00805] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con 1-bromopentano dio 3-pentiloxibenzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,65 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 4,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,34-1,50 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00806] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-pentiloxibenzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-pentiloxifenil)propionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,11 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[00807] **Etapa 3**: La reducción de 3-hidroxi-3-(3-pentiloxifenil)propionitrilo con níquel Raney dio el Ejemplo **87** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,310 g, 28%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,57-2,65 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H), 1,30-1,43 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 148,2, 128,9, 117,7, 112,3, 111,7, 71,2, 67,2, 42,4, 38,9, 28,4, 27,7, 21,9, 13,9. MS: 238 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 88

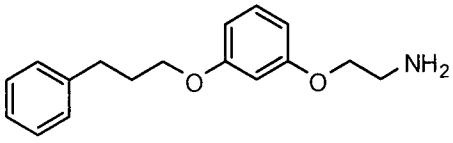
Preparación de 3-amino-1-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propan-1-ol



[00808] 3-amino-1-(3-(4-metoxibutoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34**.

EJEMPLO 89

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



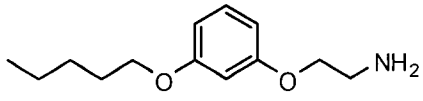
[00809] 2-(3-(3-Fenilpropoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00810] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con 1-bromo-3-fenilpropano dio 2-(2-(3-(3-fenilpropoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,4 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,86 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 2H), 6,42-6,45 (m, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,0-2,09 (m, 2H).

[00811] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(3-fenilpropoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **89** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,263 g, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,30 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,8, 141,4, 129,9, 128,3, 125,8, 106,7, 106,6, 101,1, 70,2, 66,6, 40,9, 31,4, 30,3. MS: 272 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 90

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



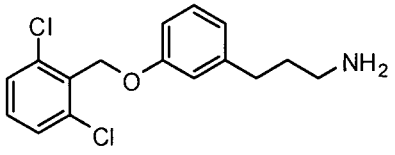
[00812] 2-(3-(Pentiloxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00813] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **24** con bromuro de pentilo dio 2-(2-(3-(pentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,0 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,34-1,45 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00814] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(pentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **90** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,346 g, 38%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,49 (m, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,8, 129,9, 106,6, 106,5, 101,1, 70,2, 67,3, 41,0, 28,4, 27,7, 21,9, 13,9. MS: 224 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 91

Preparación de 3-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propan-1-amina



[00815] 3-(3-(2,6-Diclorobenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

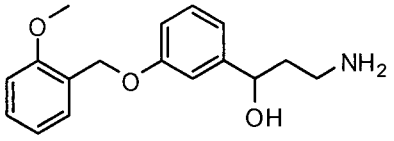
[00816] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **58** con 2,6-diclorobencilbromuro dio 2-(3-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,780 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82-7,85 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,35-7,38 (m, 1H), 6,86-6,79 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,76 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,00-2,09 (m, 2H).

[00817] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **8** en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Rendimiento (0,36 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55-7,58 (m, 2H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,19-7,24 (m,1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 2,50-2,60 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 144,1, 136,0, 131,8, 131,5, 129,3, 128,8, 121,3, 114,6, 111,7, 64,7, 41,1, 34,9, 32,6. MS: 310 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 92

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



[00818] 3-amino-1-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)propan-1-ol amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **108**.

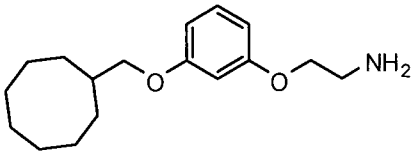
[00819] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con éster 2-metoxi-bencílico del ácido metansulfónico dio 3-(2-metoxibenciloxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,62 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,26-7,36 (m, 2H), 6,92-7,0 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

[00820] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(2-metoxibenciloxi)benzaldehído dio 3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,88 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,46 (m, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 6,90-7,06 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,76-2,82 (m, 2H).

[00821] **Etapa 3**: La reducción de 3-(3-(2-metoxibenciloxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **8** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,48 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,07-7,41 (m, 4H), 6,90-6,93 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 2,0, 2,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,57-2,67 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 156,8, 148,3, 129,2, 128,9, 124,8, 120,3, 118,0, 112,6, 111,9, 110,8, 71,2, 64,3, 55,4, 42,3. MS: 288 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 93

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



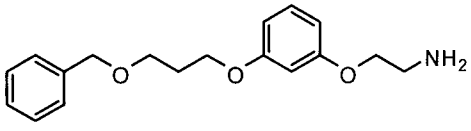
[00822] 2-(3-(Ciclooctilmetoxi)fenoxi)etanaminamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00823] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con éster ciclooctilmetílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-(ciclooctilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,920 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,09-7,11 (m, 1H), 6,42-6,46 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,21-1,80 (m, 14H).

[00824] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(ciclooctilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **93** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,260 g, 42%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,11-7,16 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 3H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,89-1,94 (m, 1H), 1,30-1,75 (m, 14). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,5, 160,4, 130,3, 107,2, 107,1, 101,7, 73,5, 70,6, 41,4, 37,3, 29,2, 27,0, 26,3, 25,4. MS: 264 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 94

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



[00825] 2-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **7**.

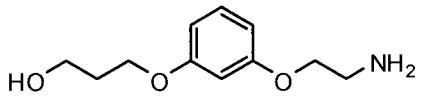
[00826] **Etapa 1**: La suspensión de fenol **24** (1 g, 3,5 mmol), éster 3-benciloxipropílico del ácido metansulfónico (0,3 mL, 3,5 mmol), carbonato de cesio (1,158 g, 3,5 mmol) en DMF (3,5 mL) se

calentó a 70 °C durante 24 h. La reacción se neutralizó con la adición de agua. Se extrajo con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anh., se filtró y se concentró a presión reducida para dar el crudo. La purificación del crudo por cromatografía flash (gradiente de hexano-acetato de etilo) dio 2-(2-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,560 g, 37%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,01-7,15 (m, 1H), 6,43-6,48 (m, 3H), 4,51 (s,2H), 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,05(t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 2,03-2,10 (m, 2H).

[00827] **Etapa 4:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **75** dio el Ejemplo **94** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,205 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,34 (m, 5H), 7,11-7,17 (m,1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,8, 138,5, 129,9, 128,2, 127,4, 127,3, 106,8, 106,7, 101,1, 71,9, 70,2, 66,3, 64,5, 40,9, 29,1. MS: 302 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 95

Preparación de 3-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)propan-1-ol



[00828] 3-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

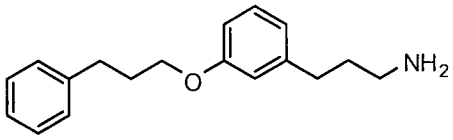
[00829] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **24** con 3-cloro-prop-1-ol dio 2-(2-(3-(3-(hidroxi)propoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,70 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,89 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 4,21 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08-4,13 (m, 4H), 3,82-3,87 (m, 2H), 1,19-2,05 (m, 2H).

[00830] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(3-(hidroxi)propoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo

95 en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,135 g, 31%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,46-6,50 (m, 3H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50-3,55 (m, 2H), 2,84 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,80-1,87 (m, 3H), ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,4, 130,4, 107,1, 101,5, 70,6, 64,9, 57,7, 41,4, 32,6. MS: 212 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 96

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



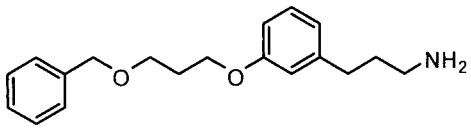
[00831] 3-(3-(3-Fenilpropoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

[00832] **Etapa 1**: La alquilación de fenol **24** con 3-bromo-1-propanol dio 2-(3-(3-(3-fenilpropoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,800 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99-2,13 (m, 4H).

[00833] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(3-fenilpropoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **96** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,35 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,31 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 6,70-6,76 (m, 3H), 3,93 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50-2,55 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,6, 143,9, 141,4, 129,2, 128,3, 125,8, 120,5, 114,5, 111,5, 66,4, 41,2, 35,0, 32,6, 31,5, 30,4. MS: 270 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 97

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



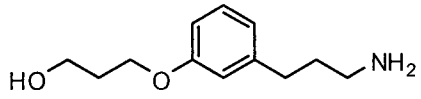
[00834] 3-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

[00835] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **58** con éster 3-benciloxi-propílico de ácido metansulfónico dio 2-(3-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,643 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,6, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,0, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,06 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,0-2,10 (m, 4H).

[00836] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **97** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,370 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,35 (m, 5H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,46-2,56 (m, 4H), 1,94-2,0 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,6, 143,9, 138,5, 129,2, 128,2, 127,4, 127,3, 120,5, 114,5, 111,5, 71,9, 66,3, 64,3, 41,1, 35,0, 32,6, 29,2. MS: 300 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 98

Preparación de 3-(3-(3-aminopropil)fenoxi)propan-1-ol



[00837] 3-(3-(3-aminopropil)fenoxi)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

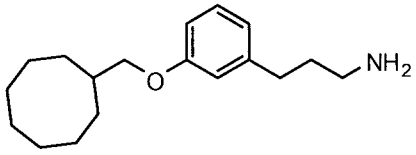
[00838] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **58** con 3-bromo-1-propanol dio 2-(3-(3-(3-hidroxipropoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un

aceite amarillo. Rendimiento (0,300 g, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,84-3,89 (m, 2H), 3,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,98-2,05 (m, 4H).

[00839] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(3-hidroxipropoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **98** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,124 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,50-2,57 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,7, 143,9, 129,2, 120,4, 114,4, 111,4, 111,5, 64,3, 57,3, 41,1, 34,9, 32,6, 32,2. MS: 210 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 99

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



[00840] 3-(3-(Ciclooctilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

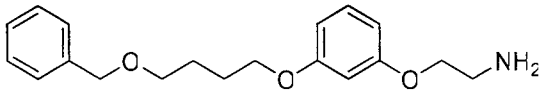
[00841] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con ciclooctanometanol dio 2-(3-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,920 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,86 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,64-6,68 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 4H), 1,65-1,78 (m, 7H), 1,56-1,64 (m, 5H), 1,30-1,40 (m, 3H).

[00842] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio 3-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)propan-1-amina en forma de un aceite blanquecino. Rendimiento (0,380 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,69-6,76 (m, 3H), 3,70 (d, *J* = 6,8 Hz,

2H), 2,52-2,59 (m, 4H), 1,90-2,06 (m, 6H), 1,64-1,74 (m, 6H), 1,42-1,60 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,8, 143,6, 129,2, 120,4, 114,5, 111,6, 72,9, 40,5, 36,9, 33,7, 32,4, 28,7, 26,5, 25,8, 24,9. MS: 276 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 100

Preparación de 2-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenoxi)etanamina



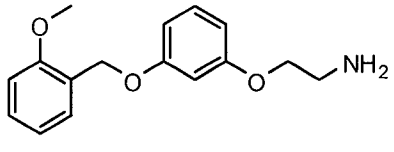
[00843] 2-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00844] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **24** con éster 4-benciloxi-butílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-(4-benciloxibutoxi)fenoxi)etil)isoindol-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,0 g, 63%): ^{1}H 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).

[00845] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(4-benciloxibutoxi)fenoxietil)-isoindol-1,3-diona dio el Ejemplo **100** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,48 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,32 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,8, 138,7, 129,9, 128,2, 127,4, 127,3, 106,7, 106,6, 101,1, 71,8, 70,2, 69,3, 67,2, 41,0, 25,8, 25,6. MS: 316 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 101

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



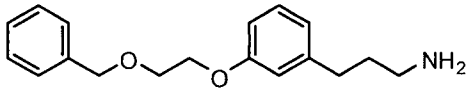
[00846] 2-(3-(2-Metoxibenciloxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00847] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con éster 2-metoxi-bencílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-(2-metoxibenciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,320 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0, 1H), 6,54-6,59 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H).

[00848] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-metoxibenciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **101** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,119 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,38 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,4, 160,2, 157,3, 130,4, 129,8, 129,6, 125,1, 120,8, 111,4, 107,4, 107,3, 101,8, 70,6, 64,9, 55,9, 41,4. MS: 274 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 102

Preparación de 3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propan-1-amina



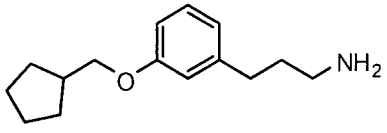
[00849] 3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **59**.

[00850] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **58** con éster 2-benciloxietílico de ácido metansulfónico dio 2-(3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,580 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,83 (m, 2H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,0-2,06 (m, 2H).

[00851] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **102** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,28 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,26-7,31 (m,1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,50-2,58 (m, 4H), 1,59-1,63 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 144,0, 138,3, 129,2, 128,2, 127,5, 127,4, 120,6, 114,6, 111,5, 72,1, 68,3, 66,9, 41,1, 35,0, 32,6. MS: 286 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 103

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



[00852] 3-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método descrito en los Ejemplos **2 y 18**.

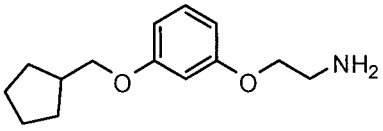
[00853] **Etapa 1:** El acoplamiento de ciclopentilmetanol (0,22 g, 2,4 mmol) con el compuesto **58** (0,56 g, 2 mmol) de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **2** dio 2-(3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,29 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78-7,83 (m, 2H), 7,66-7,72 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,71-6,77 (m, 2H), 6,66 (ddd, J = 0,6, 2,5, 8,0 Hz), 3,78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,28-2,38 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 2H).

[00854] **Etapa 2:** La desprotección de 2-(3-(3-(ciclopentilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio el Ejemplo **103** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,15 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,72-6,76 (m, 2H), 6,67-6,71 (m, 1H), 3,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,56-2,66 (m, 4H), 2,26-

2,39 (m, 1H), 1,70-1,87 (m, 4H), 1,54-1,70 (m, 4H), 1,32-1,42 (m, 2H).

EJEMPLO 104

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



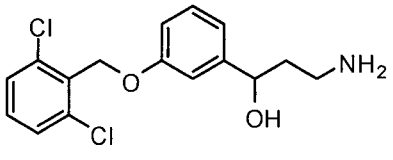
[00855] 2-(3-(Ciclopentilmetoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **2** y **18**.

[00856] **Etapa 1**: El acoplamiento de metansulfonato de ciclopentilmetilo (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 **2** dio 2-(2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,07 g, 19%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82-7,87 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40-6,48 (m, 3H), 4,20 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,26-2,36 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 2H), 1,507-1,66 (m, 4H), 1,27-1,36 (m, 2H).

[00857] **Etapa 2**: La desprotección de 2-(2-(2-(3-(ciclopentilmetoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18** dio el Ejemplo **104** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,04 g, 89%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,10 - 7,60 (m, 1H), 6,47 - 6,53 (m, 3H), 3,99 (t *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,54 - 1,72 (m, 4H), 1,34 - 1,44 (m, 3H).

EJEMPLO 105

Preparación de 3-amino-1-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propan-1-ol



[00858] 3-amino-1-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34**.

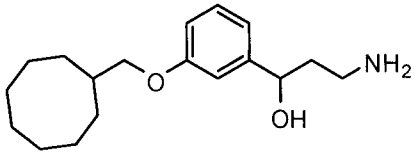
[00859] Etapa 1: La alquilación de 3-bromobenzaldehído (11) con bromuro de 2,6-diclorobencilo dio 3-(2,6-diclorobenciloxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (2,18 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,0 (s, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 5,34 (s, 2H).

[00860] Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(2,6-Diclorobenciloxi)benzaldehído dio 3-[3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil]-3-hidroxipropionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,65 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,39 (m, 3H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 5,04 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,78 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

[00861] Etapa 3: A una solución agitada helada de 3-[3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil]-3-hidroxipropionitrilo (1,6 g, 4,9 mmol) en THF (25 ml), se añadió BH_3.DMS (1,42 mL, 14,9 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se calentó gradualmente hasta reflujo y se mantuvo durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y la reacción se neutralizó con la adición lenta de un gran exceso de MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, se eliminó el exceso de solvente a presión reducida. El residuo se diluyó con MeOH y el solvente se eliminó a presión reducida cuatro veces. La purificación por cromatografía flash (sílice, eluyente (gradiente de 0 a 15% de (9:1 MeOH-NH_3)-DCM) dio el Ejemplo 105 en forma de un sólido marrón. Rendimiento (0,820 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55-7,59 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,61-2,68 (m, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,3, 148,4, 136,0, 131,8, 131,5, 129,1, 128,8, 118,6, 112,6, 111,9, 71,1, 64,8, 42,0, 38,8. MS: 326 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 106

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



[00862] 3-amino-1-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **105**.

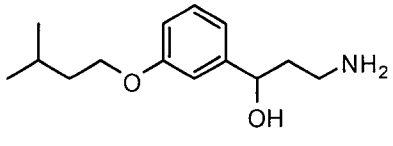
[00863] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con éster ciclooctilmetílico del ácido metansulfónico dio 3-(ciclooctilmetoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,6 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 3,77 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,0-2,06 (m, 1H), 1,42-1,81 (m, 14H).

[00864] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclooctilmetoxi)benzaldehído dio 3-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,90 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,31 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 1H), 5,01 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,33-1,79 (m, 14H).

[00865] **Etapa 3**: La reducción de 3-(3-(ciclooctilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **106** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,48 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,21 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,72-6,77 (m, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,61-2,64 (m, 2H), 1,93 (bs, 1H), 1,30-1,73 (m, 16H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,7, 148,2, 128,9, 117,8, 112,5, 111,8, 73,0, 71,2, 42,1, 40,1, 36,9, 28,8, 26,6, 25,9, 24,9. MS: 292 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 107

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



[00866] 3-amino-1-(3-(isopentiloxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **108**.

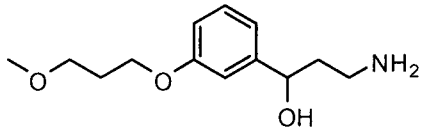
[00867] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con éster 3-metilbutílico del ácido metansulfónico dio 3-(isopentiloxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,26 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,17-7,19 (m, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

[00868] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(isopentiloxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-(isopentiloxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,82 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,32 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 5,00-5,03 (m, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* =6,0 Hz, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 0,96 (d, *J* =6,4 Hz, 6H).

[00869] **Etapa 3** La reducción de 3-hidroxi-3-(3-(isopentiloxi)fenil)propanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **107** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,52 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,56-1,65 (m, 4H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). ^{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 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 108

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



[00870] 3-amino-1-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34**.

[00871] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con éster 3-metoxipropílico del ácido metansulfónico de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **34** excepto en que el solvente

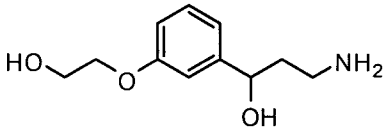
de la reacción era DMF dio 3-(3-metoxipropoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,32 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 4,12 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,05-2,11 (m, 2H).

[00872] **Etapa 2:** La adición de acetonitrilo a 3-(3-metoxipropoxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,86 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26-7,32 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 3H), 5,02-5,03 (m, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* =6,0 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,75 (d, *J* =6,0 Hz, 2H), 2,03-2,09 (m, 2H).

[00873] **Etapa 3:** La reducción de 3-hidroxi-3-(3-(3-metoxipropoxi)fenil)propanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **108**. Rendimiento (0,57 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,89-2,68 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,4, 148,3, 128,9, 117,8, 112,4, 111,6, 71,2, 68,5, 64,3, 57,9, 42,4, 40,1, 29,0. MS: 240 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 109

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



[00874] 3-amino-1-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34**.

[00875] Etapa 1: La alquilación de 3-bromobenzaldehído 1 con bromoetanol dio 3-(3-hidroxietoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,81 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,21-7,25 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H).

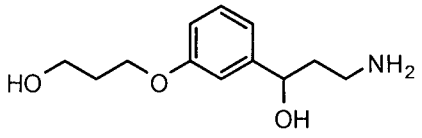
[00876] Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(3-hidroxietoxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-[3-(3-

hidroxietoxi)fenil]propionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,13 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29-7,34 (m, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,00-5,07 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,94-4,0 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

[00877] Etapa 3: La reducción de 3-hidroxi-3-[3-(3-hidroxietoxi)fenil]propionitrilo con níquel Raney dio el Ejemplo 109 en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,365 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 717-7,22 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,0, 148,6, 129,4, 118,3, 112,9, 112,2, 71,5, 69,7, 60,0, 42,2, 39,1. MS: 212 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 110

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



[00878] 3-amino-1-(3-(3-hidroxipropoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **34**.

[00879] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído **11** con 3-bromo-1-propanol dio 3-(3-hidroxi-propoxi) benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (3,3 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,48 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H).

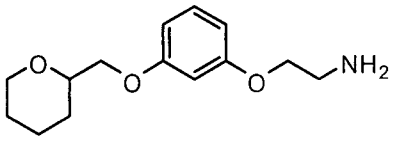
[00880] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(3-hidroxipropoxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-[3-(3-hidroxipropoxi)fenil]propionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,80 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,33 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,02-2,09 (m, 3H).

[00881] **Etapa 3**: La reducción de 3-hidroxi-3-(3-(3-hidroxipropoxi)fenil)propanonitrilo con níquel Raney dio el

Ejemplo **110** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,595 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,73-6,77 (m, 1H), 4,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 148,2, 128,9, 117,8, 112,4, 111,6, 71,2, 64,4, 57,3, 42,3, 32,2. MS: 226 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 111

Preparación de 2-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metoxi)fenoxi)etanamina



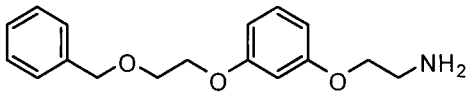
[00882] 2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00883] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con éster tetrahidropiran-2-ilmetílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,70 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 3,40-4,20 (m, 7H), 1,40-1,90 (m, 8H).

[00884] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **111** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,12 g, 26%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 3H), 3,84-3,91 (m, 5H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,39-3,41 (41 (m, 1H), 2,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,80-1,86 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 4H), 1,60-1,69 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,3, 160,2, 130,4, 107,3, 107,2, 101,6, 75,8, 71,4, 70,1, 67,7, 40,6, 28,1, 26,0, 23,0. MS: 252 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 112

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



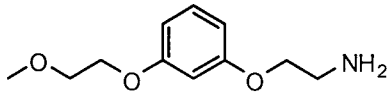
[00885] 2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **94**.

[00886] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con éster 2-benciloxi-etílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,950 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 8H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,73-3,82 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H).

[00887] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **112** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,225 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32-7,37 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,7, 138,3, 129,9, 128,3, 127,6, 127,5, 106,8, 106,7, 101,2, 72,1, 70,2, 68,2, 67,1, 40,9. MS: 288 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 113

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



[00888] 2-(3-(2-Metoxietoxi)fenoxi)etanamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **46**.

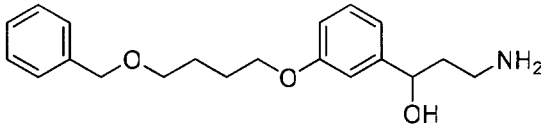
[00889] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **24** con 2-metoxietanol dio 2-(2-(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,5 g, 41%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83-7,89 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H),

7,10-7,16 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,45-6,52 (m, 3H), 4,19 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,05-4,12 (m, 4H), 3,71-3,74 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

[00890] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-metoxietoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **113** en forma de una espuma blanca. Rendimiento (0,27 g, 87%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,47-6,52 (m, 3H), 4,03-4,06 (m, 2H), 3,87 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 2,85 (t, J = 6 Hz, 2H), 1,6 (bs, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) 160,4, 160,1, 130,4, 107,2, 107,1, 101,5, 70,8, 70,6, 67,3, 58,6, 41,4. MS: 212 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 114

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



[00891] 3-amino-1-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **54**.

[00892] **Etapa 1:** La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con éster 4-benciloxi-butílico del ácido metansulfónico dio 3-(4-benciloxibutoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,1 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H).

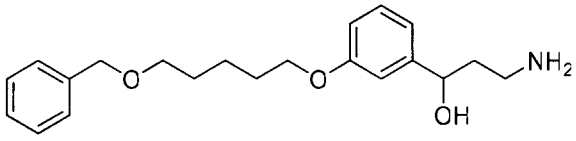
[00893] **Etapa 2:** La adición de acetonitrilo a 3-(4-benciloxibutoxi)benzaldehído dio 3-[3-(4-benciloxi-butoxi)-fenil]-3-hidroxipropionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,3 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,0 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H).

[00894] **Etapa 3:** La reducción de 3-(3-(4-benciloxi-butoxi)-fenil)-3-hidroxi-propionitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **114** en

forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,18 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,95 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,0, 148,7, 139,1, 129,4, 128,7, 127,9, 127,8, 118,3, 112,9, 112,2, 72,3, 71,7, 69,8, 67,5, 42,7, 26,3, 26,2. MS: 330 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 115

Preparación de 3-amino-1-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-ol



[00895] 3-amino-1-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-ol se preparó según el método descrito en el Ejemplo **54**.

[00896] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con éster 4-benciloxipentílico del ácido metansulfónico dio 3-(5-benciloxipentoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,3 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,16-7,20 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H).

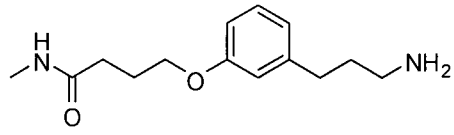
[00897] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(5-benciloxipentoxi)-benzaldehído dio 3-[3-(5-benciloxipentoxi)-fenil]-3-hidroxipropionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,74 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23-7,41 (m, 6H), 6,90-6,98 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,0 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H).

[00898] **Etapa 3**: La reducción de 3-(3-(5-benciloxipentoxi)fenil)-3-hidroxipropionitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **115** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,51 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,28-7,36 (m, 5H), 7,16-7,21

(m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,58-2,70 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 148,2, 138,7, 128,8, 128,1, 127,3, 127,2, 117,7, 112,3, 111,7, 71,8, 71,2, 69,5, 67,1, 42,2, 38,8, 28,9, 28,5, 22,3. MS: 344 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 116

Preparación de 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-N-metilbutanamida



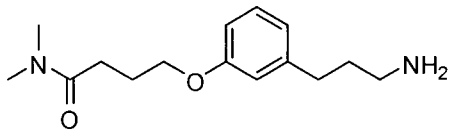
[00899] 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-*N*-metilbutanamida se preparó según el método descrito en el Ejemplo **39**.

[00900] **Etapa 1:** El acoplamiento de ácido-amina del ácido **65** con metilamina dio 3-(3-(4-(metilamino)-4-oxobutoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,66 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70-6,71 (m, 2H), 3,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,13-3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[00901] **Etapa 2:** La desprotección Boc de 3-(3-(4-(metilamino)-4-oxobutoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo **116** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,360 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 3,90 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57-2,59 (m, 5H), 2,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171,6, 158,3, 142,1, 129,1, 120,2, 114,2, 111,6, 66,5, 38,0, 31,6, 31,3, 28,3, 25,2, 24,6. MS: 251 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 117

Preparación de 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-N,N-dimetilbutanamida



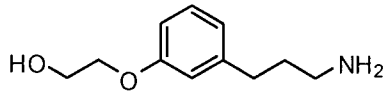
[00902] 4-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida se preparó según el método descrito en el Ejemplo **39**.

[00903] **Etapa 9**: El acoplamiento de ácido-amina del ácido **65** con dimetilamina dio 3-(3-(4-(dimetilamino)-4-oxobutoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,625 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 4,02 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[00904] **Etapa 10**: La desprotección Boc de 3-(3-(4-(dimetilamino)-4-oxobutoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo **117** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,427 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,75-6,77 (m, 3H), 3,95 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171,1, 158,4, 142,2, 129,2, 120,2, 114,3, 111,7, 66,5, 38,0, 36,5, 34,7, 31,6, 28,4, 28,3, 24,2. MS: 265 $[M+1]^+$.

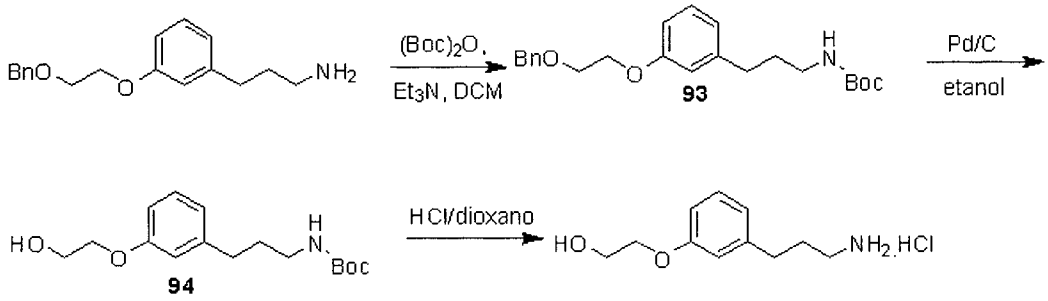
EJEMPLO 118

Preparación de 2-(3-(3-aminopropil)fenoxi)etanol



[00905] 2-(3-(3-aminopropil)fenoxi)etanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 30.

Esquema 30



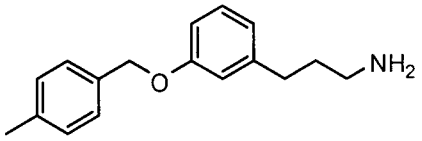
[00906] **Etapa 1**: La protección Boc del Ejemplo **102** dio 3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo (**93**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,570 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 6,73-6,78 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,14 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,10-3,16 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,75-1,81 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

[00907] **Etapa 2**: La desbencilación de 3-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo (**93**) usando Pd/C dio 3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo (**94**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,370 g, 87%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,88-2,93 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[00908] **Etapa 3**: La desprotección Boc de 3-(3-(2-hidroxietoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo (**94**) usando HCl en dioxano dio el Ejemplo **118** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,232 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 3,93 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,2, 142,8, 129,9, 121,0, 115,0, 112,4, 69,8, 60,1, 38,8, 32,3, 29,0. MS: 232 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 119

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



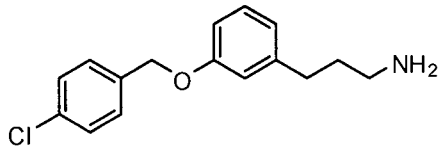
[00909] 3-(3-(4-Metilbenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

[00910] **Etapa 1**: El acoplamiento de Mitsunobu de fenol **58** con 4-metilbencilalcohol seguido de cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-(4-metilbenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido ceroso blanco. Rendimiento (2,6 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (dd, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (dd, *J* = 8,0 Hz , 3H), 6,75-6,85 (m, 3H), 4,98 (s, 2H), 3,74 (t, *J* = 8,0, 2H), 2,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,04 (dddd, *J* = 8,0, 2H).

[00911] **Etapa 2**: La desprotección de hidrazina de 2-(3-(3-(4-metilbenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona, seguido de cromatografía flash (5% de NH_3 7 M en MeOH/ CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **119** en forma de un semisólido blanco. Rendimiento (0,22 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,17-7,19 (m, 3H), 6,77-6,81 (m, 3H), 4,99 (s, 2H), 2,71 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 8,0, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (dddd, *J* = 6,4, 2H), 1,25 (br s, 2H).

EJEMPLO 120

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



[00912] 3-(3-(4-Clorobenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

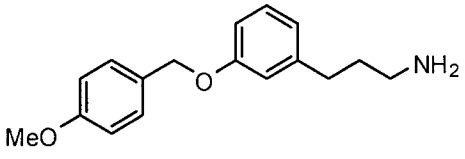
[00913] **Etapa 1**: El acoplamiento de Mitsunobu de fenol **58** con 4-clorobencilalcohol seguido de cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc-hexanos) dio 2-(3-(3-(4-

clorobenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (2,82 g, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,82 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 4H), 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,70-6,73 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,02 (dddd, *J* = 7,2 Hz, 2H).

[00914] **Etapa 2**: La desprotección de hidrazina de 2-(3-(3-(4-clorobenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona seguido de cromatografía flash (5% de NH_3 7 M en MeOH/ CH_2Cl_2)dio el Ejemplo **120** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,213 g, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,38 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,82 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,75 (dddd, *J* = 7,2, 2H), 1,19 (br s, 2H).

EJEMPLO 121

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



[00915] 3-(3-(4-Metoxibenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

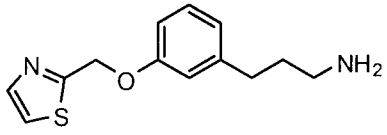
[00916] **Etapa 1**: El acoplamiento de Mitsunobu de 4-metoxibencilalcohol con fenol **58** dio 2-(3-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido ceroso blanco. Rendimiento (1,9 g, 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (dd, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J* = 3,2 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 2H), 6,72 (dd, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,01 (dd, *J* = 7,2 Hz, 2H).

[00917] **Etapa 2**: La desprotección de hidrazina de 2-(3-(3-(4-metoxibenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **121** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (161 mg, 48%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,89-6,92 (m, 2H), 6,77-6,80 (m, 3H), 4,96 (s, 2H),

3,80 (s, 3H), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,76 (dddd, J = 8,0, 2H), 1,26 (bs, 2H).

EJEMPLO 122

Preparación de 3-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)propan-1-amina



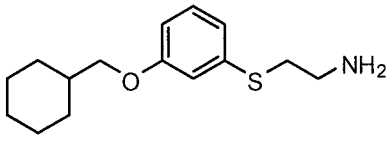
[00918] 3-(3-(Tiazol-2-ilmetoxi)fenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **33**.

[00919] **Etapa 1**: El acoplamiento de Mitsunobu de 2-hidroximetiltiazol con fenol **58** dio 2-(3-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido de color amarillo pálido con una impureza desconocida. Rendimiento (2,27 g, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 - 7,72 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,27 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,78 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 3,2, 8,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,64 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 2,01 (dddd, J = 3,2 Hz, 2H).

[00920] **Etapa 2**: La desprotección de hidrazina de 2-(3-(3-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **122** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (264 mg, 74%). %). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79-7,83 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 (dddd, J = 7,2, 2H), 1,41 (bs, 2H).

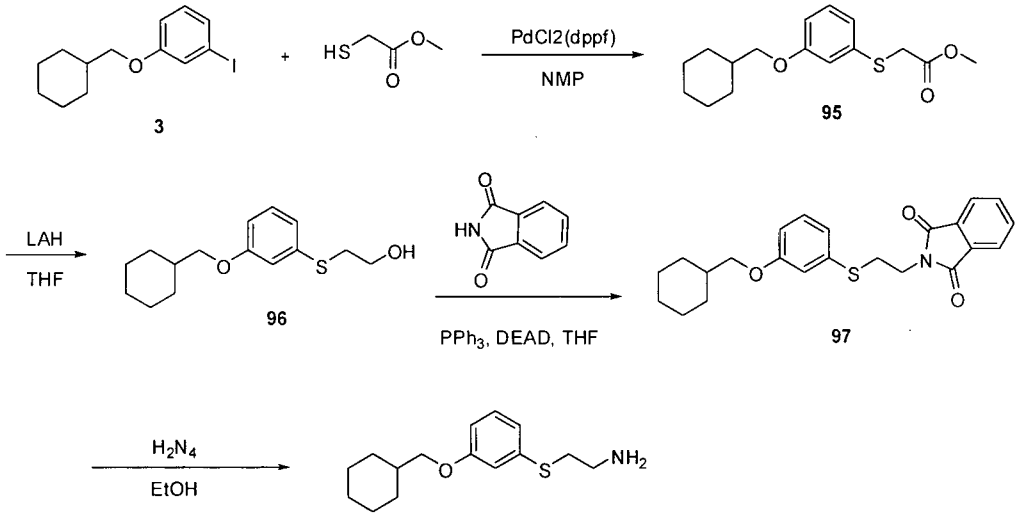
EJEMPLO 123

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



[00921] 2-(3-(Ciclohexilmetoxi)feniltio)etanamina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 31.

Esquema 31



[00922] **Etapa 1**: A una solución desgasificada bajo argón de 1-(ciclohexilmetoxi)-3-yodobenceno (**3**) (3,15 g, 9,96 mmol), trietilamina (4,0 mL, 28,7 mmol), y metiltioglicolato (2,5 mL, 28,0 mmol) en NMP (60 mL) se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (II) (0,39 g, 0,48 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se extrajo de agua con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía flash dio el éster metílico **95** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,95 g, 32%): RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 - 7,22 (m, 1H), 6,92 - 6,95 (m, 2H), 6,72 - 6,77 (m, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 1,64 - 1,90 (m, 6H), 1,14 - 1,36 (m, 3H), 0,98 - 1,02 (m, 2H).

[00923] **Etapa 2**: La reducción del éster metílico **95** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **4** dio el alcohol **96** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,79 g, 92%): RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 2H), 6,71 - 6,76 (m, 1H), 3,70 - 3,78 (m, 4H), 3,11 (t, J = 5,6, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 3H), 1,64 - 1,80 (m, 4H), 1,14 - 1,38 (m 3H), 0,98 - 1,10 (m, 2H).

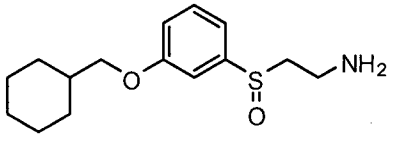
[00924] **Etapa 3**: El acoplamiento de Mitsunobu de ftalimida con alcohol **96** se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento

usado en el Ejemplo **2**. La cromatografía flash (gradiente de 0 - 50% de EtOAc/Hex) dio el tioéter **97** en forma de sólidos blanquecinos. Rendimiento (1,4 g, 84%): RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 - 7,81 (m, 2H), 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 6,58 - 6,62 (m, 1H), 3,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,70 - 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,85 (m, 3H), 1,15 - 1,40 (m, 4H), 1,00 - 1,15 (m, 2H).

[00925] **Etapa 4**: La desprotección de tioéter **97** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1**, seguido de cromatografía flash (gradiente de 0 - 10% de (NH_3 7 M/MeOH)/diclorometano), dio el Ejemplo **123** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,074 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,85 (m, 2H), 6,67 - 6,71 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,52 - 1,80 (m, 8H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,94 - 1,10 (m, 2H).

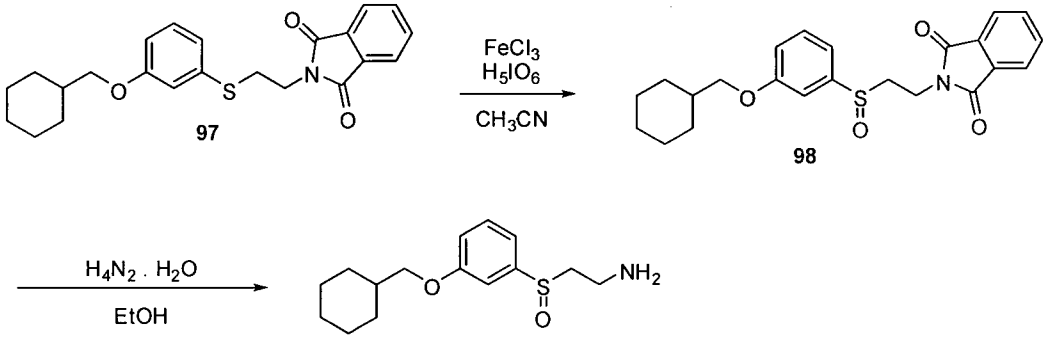
EJEMPLO 124

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



[00926] 2-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenilsulfinil)etanamina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 32.

Esquema 32



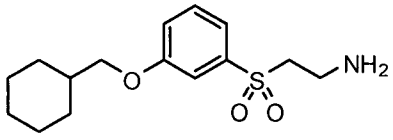
[00927] **Etapa 1**: A una mezcla de tioéter **97** (0,336 g, 0,85 mmol) en acetonitrilo se añadió cloruro de hierro (III) (0,005 g, 0,031 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min, seguido de

la adición de ácido periódico (0,214 g, 0,94 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, luego se neutralizó por adición lenta de $Na_2S_2O_3$ 1 M. La reacción se extrajo de agua con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (20 - 100% de EtOAc/hexanos) dio el sulfóxido **98** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,299 g, 85%): RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 - 7,78 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 2H), 2,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,20 (m, 1H), 7,05 - 7,19 (m, 1H), 6,75 - 6,84 (m, 1H), 3,90 - 4,15 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,19 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,60 - 1,95 (m, 6H), 0,95 - 1,35 (m, 5H).

[00928] **Etapa 2**: La desprotección de sulfóxido **98** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 1, seguido de TLC preparativa (10% de (NH_3 7 N/MeOH)/diclorometano), dio el Ejemplo **124** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,046 g, 27%): RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,26 (m, 2H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 3,82 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,90 - 3,10 (m, 4H), 1,84 - 1,94 (m, 2H), 1,64 - 1,84 (m, 4H), 1,16 - 1,40 (m, 3H), 1,04 - 1,16 (m, 2H).

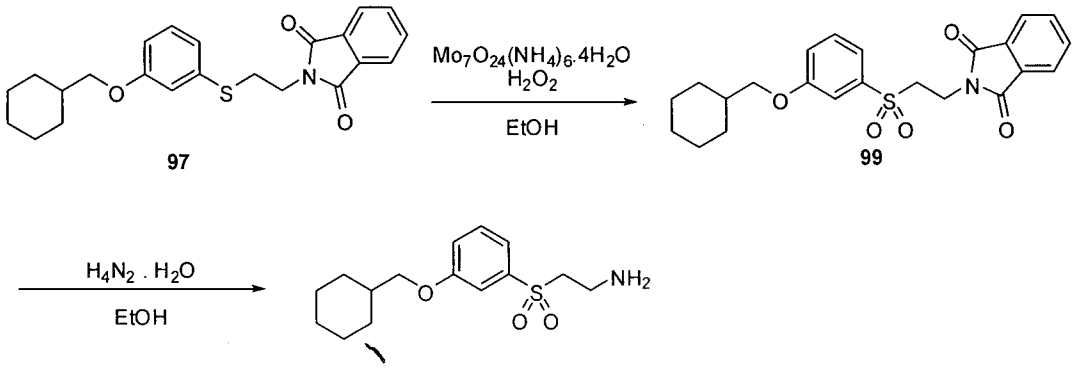
EJEMPLO 125

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



[00929] 2-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenilsulfonil)etanamina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el Ejemplo en el Esquema **33**.

Esquema 33

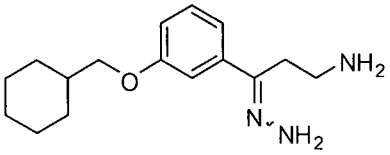


[00930] **Etapa 1:** A una mezcla de tioéter **97** (0,364 g, 0,92 mmol) en etanol 10 mL) a 0 °C se añadió heptamolibdato de amonio tetrahidratado (0,335 g, 0,27 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,9 mL de una solución acuosa al 30%, 8,8 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición lenta de $Na_2S_2O_3$ 1 M, se extrajo de agua con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (5 - 60% de EtOAc/hexanos) dio la sulfona **99** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,350 g, 73%): RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 - 7,8 (m, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 2H), 7,42 - 7,46 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 6,95 - 7,00 (m, 1H), 4,07 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 6,4Hz, 2H), 3,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,67 - 1,90 (m, 6H), 1,15 - 1,40 (m, 3H), 1,00 - 1,15 (m, 2H).

[00931] **Etapa 2:** La desprotección de sulfona **99** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo 1, seguido de cromatografía flash (gradiente de 0 - 10% de (NH_3 7 N/MeOH)/diclorometano), dio el Ejemplo **125** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,131 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,42 (m, 1H), 7,30 - 7,33 (m, 1H) 7,24 - 7,29 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,58 - 1,84 (m, 6H), 1,51 (brs, 2H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 0,98 - 1,12 (m, 2H).

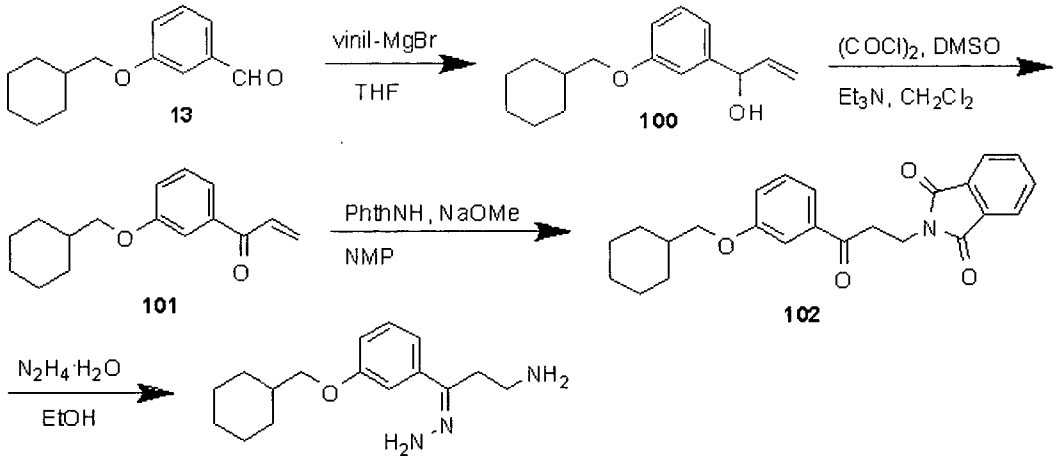
EJEMPLO 126

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



[00932] 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidrazonopropan-1-amina se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 34.

Esquema 34



[00933] **Etapa 1**. Síntesis de aldehído **13**: Una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (4,50 kg, 36,8 mol), bromometilciclohexano (5,90 kg, 33,3 mol), carbonato de potasio anhidro (5,50 kg, 39,8 mol), y *N*-metil-2-pirrolidinona anhidra (NMP, 5,9 L) se agitó mientras se calentaba a 75 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 - 26 h. La reacción se controló con GC. Una vez completa la reacción, los contenidos del reactor se dejan enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyeron con 17 L de hidróxido de sodio acuoso 1 N, 6 L de agua, y 22 L de heptano. Después de agitar y separar las capas, la fase orgánica se lavó con 8 L de hidróxido de sodio acuoso 1 N seguido de 6 L de cloruro de sodio acuoso al 25%. La solución de heptano se secó sobre 3 kg de sulfato de sodio anhidro, se filtró para eliminar el agente de secado, y se concentró a presión reducida, 40 - 50

°C, para obtener 5,55 kg (76,0%) de aldehído **13** en forma de un aceite ámbar.

[00934] A una solución fría (0 °C) de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 120 mL) se añadió una solución de aldehído **13** (20,04 g, 91,8 mmol) en THF anhidro (60 mL) bajo atmósfera de argón durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas 40 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente solución acuosa de NH_4Cl (25%, 200 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida dio alcohol alílico **100** que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (23,34 g, cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 6,74 (ddd, J = 1,2, 2,2, 7,8 Hz, 1H), 5,89 (ddd, J = 5,9, 10,2, 17,0 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,21 (dt, J = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 4,95-5,02 (m, 2H), 3,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,90-1,10 (m, 2H).

[00935] **Etapa 2.** A una solución fría (-78 °C) de cloruro de oxalilo (10 mL, 114,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (60 mL) bajo atmósfera de argón se añadió primero la mitad de una solución de DMSO (16 mL, 225,3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (16 mL) gota a gota durante 15 min, la segunda mitad se añadió de inmediato. Después se añadió una solución de alcohol alílico **100** (23,34 g, 91,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 mL) gota a gota durante 40 min seguido de CH_2Cl_2 (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a - 78 °C. Se agregó trietilamina (40 mL, 287,0 mmol) gota a gota durante 15 min y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora y se transfirió a un embudo de separación. Se agregó agua (500 mL), la mezcla se agitó, las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2 (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron consecuentemente con HCl acuoso (1%, 200 mL), $NaHCO_3$ acuoso (5%, 200 mL), salmuera (30%, 200 mL). La capa orgánica se

trató con carbón activado, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar vinilcetona **101** en forma de un aceite anaranjado que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (23,1 g, cuant, 80% puro por RMN). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 10,6, 17,0 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 2,0, 17,0 Hz, 1H), 5,94 (dd, J = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,90-1,10 (m, 2H).

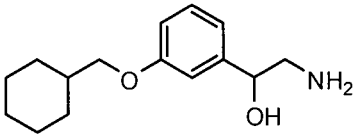
[00936] **Etapa 3**. A una solución de ftalimida (0,715 g, 4,86 mmol), NaOMe (30% en MeOH, 0,03 mL, 0,16 mmol) en *N*-metilpirrolidona anhidra (NMP, 5 mL) se añadió vinilcetona pura **101** (1,024 g, 4,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Se agregó agua (50 mL), el precipitado se filtró, se lavó con agua, hexanos y se secó al aire para dar ftalimidocetona **102** en forma de un sólido amarillento. Rendimiento (1,235 g, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79-7,87 (m, 4H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 0,6, 2,0, 8,2 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

[00937] **Etapa 4**. La desprotección de ftalimida **102** se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo **7** excepto en que la reacción se agitó a 75 °C durante 6 h, y luego a temperatura ambiente durante 15 h. La purificación por cromatografía flash (4% de NH_3 7 N/MeOH en CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **126** en forma de un aceite amarillento. Rendimiento (0,119 g, 30%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,19 (m, 3H), 6,73-6,78 (m, 1H), 6,57 (br. s, 2H), 3,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,55 (br. s, 2H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H); ^{13}C RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + 5% D_2O) δ 159,5, 144,7, 141,1, 129,8, 117,9, 114,0, 111,1, 73,3, 38,7, 37,8, 30,0, 26,7, 26,0.

A11

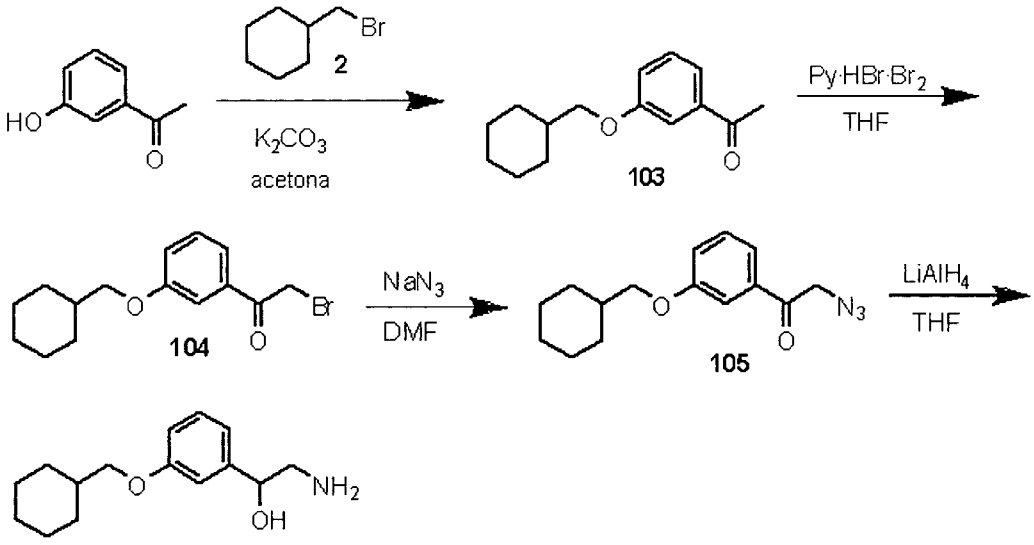
EJEMPLO 127

Preparación de 2-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)etanol



[00938] 2-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)etanol se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 35.

Esquema 35



[00939] **Etapa 1.** La alquilación de 3'-hidroxi-acetofenona por bromometilciclohexano (**2**) se realizó de acuerdo con el método dado en el Ejemplo **1**. El producto se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5 a 30% de EtOAc/hexano) para dar 1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)etanona (**103**) en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (3,17 g, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (dt, J = 1,4, 6,3 Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 1,0, 2,7, 8,2 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,90-1,10 (m, 2H).

[00940] **Etapa 2.** A una solución de cetona **103** (3,17 g, 13,6 mmol) en THF (30 mL) se añadió tribromuro de piridinio (5,47 g, 15,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. El precipitado se filtró, la torta filtrante se lavó con MTBE, el filtrado se lavó con salmuera, se

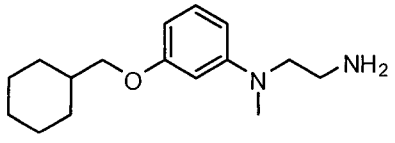
secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se trató con carbón activado, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 5% a 30% de EtOAc/hexano) para dar bromuro **104** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (3,32 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (dt, J = 1,0, 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,82 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,55-1,81 (m, 6H), 1,09-1,29 (m, 3H), 0,97-1,09 (m, 2H).

[00941] **Etapa 3**. La azidación del bromuro **104** por NaN_3 se realizó de acuerdo con el método dado en el Ejemplo **6** excepto en que no se usó NaI y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 min. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 5% a 30% de EtOAc en hexanos) dio azidocetona **107** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,170 g, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,37 (m, 3H), 7,07 (ddd, J = 1,2, 2,5, 8,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,73 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,60-1,82 (m, 6H), 1,08-1,29 (m, 3H), 0,93-1,05 (m, 2H).

[00942] **Etapa 4**. La reducción de azidocetona **107** con $LiAlH_4$ de acuerdo con el método descrito para el Ejemplo **4** dio el Ejemplo **128** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,023 g, 15%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m *2*H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 4,3, 7,6 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,62 (ABd, J = 4,3, 12,9 Hz, 1H), 2,52 (ABd, J = 7,6, 5,1 Hz, 1H), 1,58-1,82 (m, 6H), 1,09-1,29 (m, 3H), 0,97-1,09 (m, 2H). RP-HPLC: 96,4%, t_R = 7,13 min (método 2).

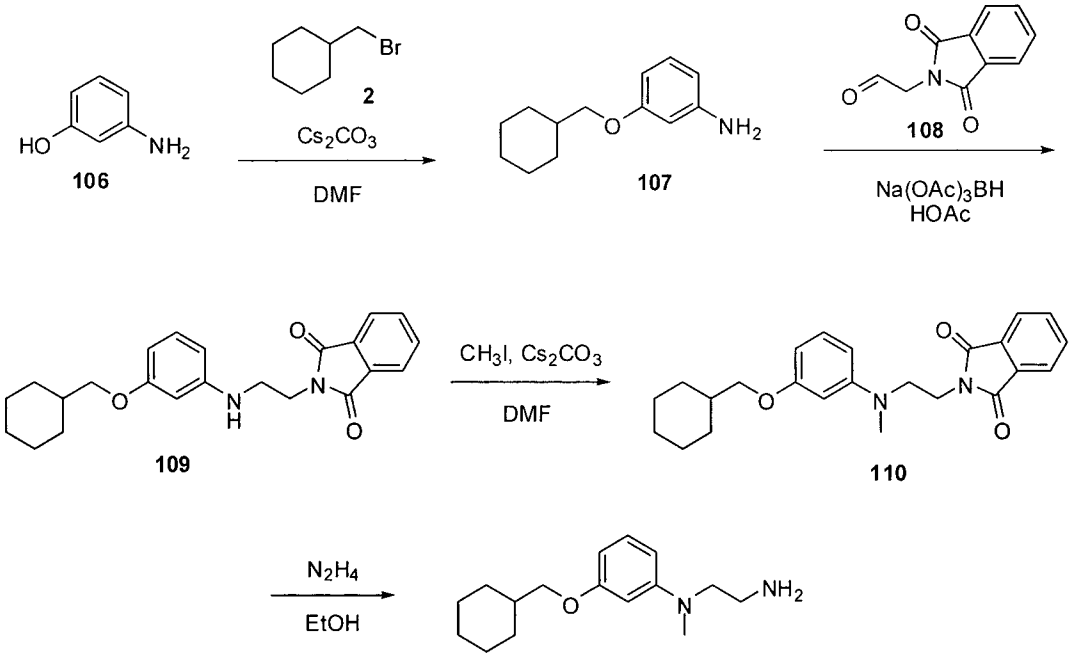
EJEMPLO 128

Preparación de N1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-N1-metiletan-1,2-diamina



[00943] N^1-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-N^1-metiletan-1,2-diamina se preparó de acuerdo con el método descrito en el Esquema 36.

Esquema 36



[00944] **Etapa 1**: Una mezcla de bromometilciclohexano (**2**) (18 g, 100 mmol), fenol **106** (13 g, 12 mmol), **y** carbonato de cesio (65 g, 20 mmol) en DMF (200 mL) se calentó a 50 °C durante 5 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 N, agua, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20 - 100% de EtOAc - hexanos) dio anilina **107** en forma de un aceite marrón, que se solidificó en reposo. Rendimiento (12,4 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04 (t, J = 8, 1H), 6,25 -6,34 (m, 3H), 3,71 (d, J = 5,8, 2H), 3,67 (br s, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,82 (m, 4H), 1,14 -1,36 (m, 3H), 0,97 - 1,10 (m, 2H).

[00945] **Etapa 2**: Una mezcla de anilina **107** (1,37 g, 6,7 mmol), 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetaldehído (**108**) (1,26 g, 6,7 mmol), triacetoxiborhidruro de sodio (2,1 g, 10,05 mmol), y

ácido acético (0,04 g, 6,7 mmol) en diclorometano seco bajo argón se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío reducido. La cromatografía flash (gradiente de 0-60% de EtOAc - hexanos), dio la anilina secundaria **109** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,6 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 - 7,85 (m, 2H), 7,66 - 6,72 (m, 2H), 7,01 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6,18 - 6,22 (m, 2H), 6,14 - 6,18 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,64 - 1,78 (m, 4H), 1,12 - 1,34 (m, 3H), 0,96 - 1,08 (m, 2H).

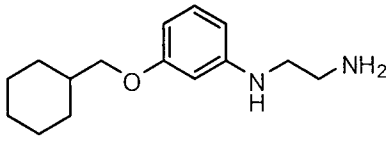
[00946] **Etapa 3**: Una mezcla de anilina secundaria **109** (1,35 g, 3,6 mmol), yoduro de metilo (0,27 mL, 4,3 mmol), y carbonato de cesio (2,3 g, 7,2 mmol) en DMF seca (20 mL) bajo argón se agitó a temperatura ambiente durante 4 d. Se agregó un gran exceso de yoduro de metilo (1 mL) y la reacción se calentó hasta 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 - 30% de EtOAc - hexanos) dio la anilina terciaria **110** en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (0,84 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 - 7,80 (m, 2H), 7,63 - 6,69 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6,27 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,87 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 4H), 1,14 - 1,36 (m, 3H), 0,97 - 1,10 (m, 2H).

[00947] **Etapa 4**: La desprotección de la anilina terciaria **110** se llevó a cabo de acuerdo con el método y la purificación usados en el Ejemplo **31**, dando el Ejemplo **129** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,42 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,10 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,33 - 6,37 (m, 1H), 6,23 - 6,29

(m, 2H), 3,73 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,64 - 1,82 (m, 4H), 1,16 - 1,36 (m, 3H), 1,13 (s, 2H), 0,97 - 1,10 (m, 2H).

EJEMPLO 129

Preparación de N^1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)etan-1,2-diamina

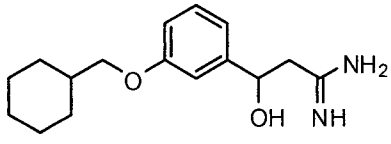


[00948] N^1-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)etan-1,2-diamina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **31**:

[00949] **Etapa 1**: La desprotección de la anilina secundaria **109** dio el Ejemplo **129** en forma de un aceite anaranjado. Rendimiento (0,116 g, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,04 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,24 (ddd, J = 10, 8,4, 2 Hz, 2H), 6,18 (t, J = 2 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,6, Hz, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 1,64 - 1,80 (m, 4H), 1,10 - 1,38 (m, 5H), 0,96 - 1,08 (m, 2H).

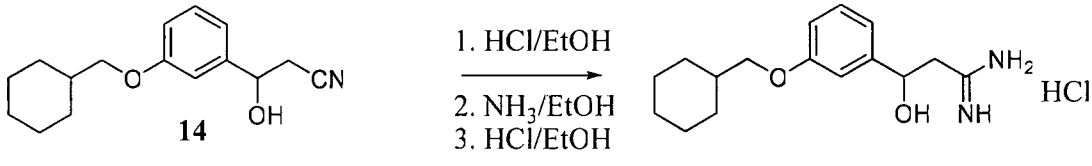
EJEMPLO 130

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanimidamida



[00950] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanimidamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 37.

Esquema 37



[00951] Síntesis del compuesto **14**: Acetonitrilo (0,750 L, 14,4 mol) se cargó en una solución de t-butóxido de potasio 1,0

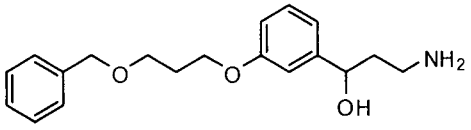
N en tetrahidrofurano (THF, 15,2 L, 15,2 mol) manteniendo la temperatura entre -52 y -34 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó agitar mientras estaba fría durante 30 min a 1 h y luego se agregó una solución de 3-(ciclohexilmetoxi)benzaldehído (2,75 kg, 12,6 mol) en THF (1,4 L) manteniendo la temperatura entre -50 y -34 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar hasta hallar completa la reacción por HPLC (~30 min). La mezcla de reacción luego se calentó hasta -20 / -15 °C y la reacción se neutralizó con la adición de 5,5 L de cloruro de amonio acuoso al 25%. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante al menos 30 min y las capas se separaron. El THF se destiló por evaporación a presión reducida (40 - 50 °C) y el residuo se redisolvió en 27 L de éter *t*-butilmetílico (MTBE). La solución se lavó con 6 L de cloruro de sodio acuoso al 25%, se secó sobre 5 kg de sulfato de sodio anhidro, se filtró para eliminar el agente de secado, y se concentró a presión reducida, 40 - 50 °C, para obtener 3,13 kg (96,2%) del compuesto **14** en forma de un aceite de color ámbar oscuro.

[00952] En una solución helada del nitrilo **14** (2,50 g, 9,64 mmol) en EtOH absoluto (50 ml) se burbujeó gas HCl durante 4 a 5 min. Esta mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió EtOH absoluto (50 ml) con enfriamiento en baño de hielo. Se burbujeó gas NH_3 en la solución durante 2-3 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió EtOH absoluto (50 ml) con enfriamiento en baño de hielo. Se burbujeó gas HCl en la solución durante 1 min y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se evaporó hasta sequedad y se secó a alto vacío durante la noche para dar el Ejemplo **130** en forma de un sólido blanco esponjado. Rendimiento (2,73 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 2H), 8,65 (s, 2H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 2H),

6,79 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,99-4,94 (m, 1H), 3,73 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 13,2, 10,2 Hz, 1H), 1,79-1,61 (m, 6H), 1,28-0,96 (m, 5H).

EJEMPLO 131

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



[00953] 3-amino-1-(3-(3-(benciloxi)propoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **108**.

[00954] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con éster 3-benciloxi-propílico del ácido metansulfónico dio 3-(3-benciloxi-propoxi)-benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,5 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 5H), 7,16 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H).

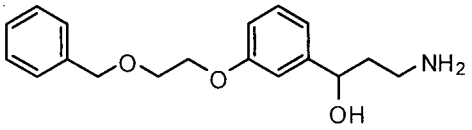
[00955] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(3-benciloxi-propoxi)-benzaldehído dio 3-(3-(3-benciloxi-propoxi)-fenil)-3-hidroxi-propionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,94 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23-7,38 (m, 6H), 6,90-6,96 (m, 2H), 6,81-6,86 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,67 (t, J = 6,0, 2H), 2,75 (t, J = 6,4, 2H), 2,04-2,13 (m, 2H).

[00956] **Etapa 3** La reducción de 3-(3-(3-benciloxi-propoxi)-fenil)-3-hidroxi-propionitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **12** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,48 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,34 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 7,2, 2,4 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,9,

148,8, 139,0, 129,4, 128,7, 127,9, 127,8, 118,4, 112,9, 112,2, 72,4, 71,7, 66,8, 64,9, 42,9, 39,4, 29,7. MS: 316 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 132

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



[00957] 3-amino-1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **54**.

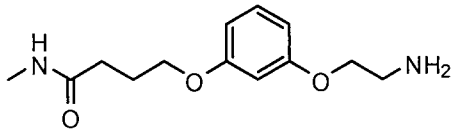
[00958] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con éster 2-benciloxietílico del ácido metansulfónico dio 3-(2-benciloxietoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,96 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,86 (t, J = 4,6 Hz, 2H).

[00959] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(2-benciloxietoxi)benzaldehído dio 3-(3-(2-benciloxi-toxi)-fenil)-3-hidroxipropionitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,45 g, 41%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,38 (m, 4H), 7,28-7,32 (m, 2H), 6,95-7,0 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 1H), 4,99-5,03 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,17 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

[00960] **Etapa 3**: La reducción de 3-(2-benciloxietoxi)benzaldehído dio 3-(3-(2-benciloxietoxi)fenil)-3-hidroxi-propionitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **132** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,57 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,12 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,61-1,66 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,3, 148,2, 138,3, 129,0, 128,3, 127,5, 127,4, 118,0, 112,4, 111,8, 72,1, 71,1, 68,3, 66,9, 41,9, 38,7. MS: 302 $[M+1]^+$.

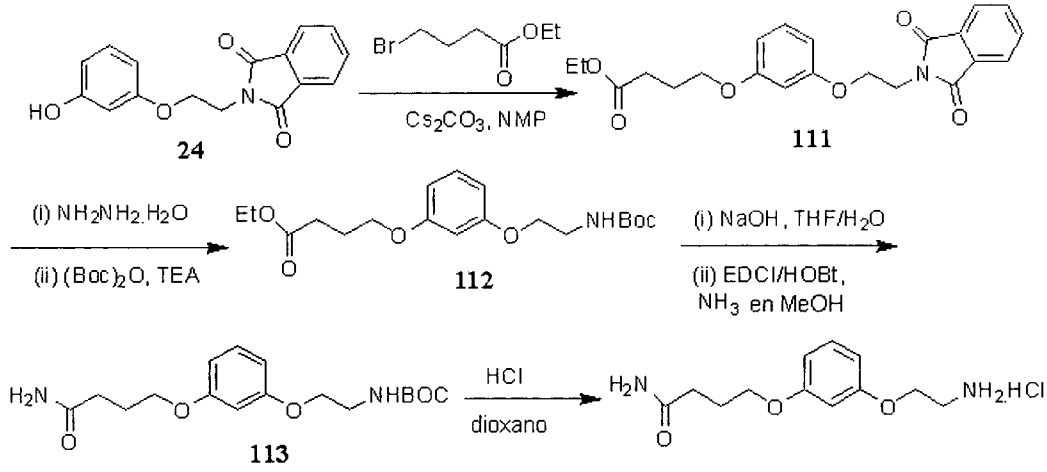
EJEMPLO 133

Preparación de 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-*N*-metilbutanamida



[00961] 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-*N*-metilbutanamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 38.

Esquema 38



[00962] **Etapa 1**: Una mezcla de 2-[2-(3-hidroxi-fenoxi)-etil]-isoindol-1,3-diona (**24**) (5 g, 17,6 mmol), butirato de 4-bromoetilo (3,0 mL, 21,28 mmol) y carbonato de cesio (6,2 g, 35,38 mmol) en NMP (30 mL) se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo picado. Esta mezcla se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, luego salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 10% de EtOAc-hexanos) dio éter **5** en forma de un aceite claro. Rendimiento (3,33 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,42-6,47 (m, 3H), 4,08-4,22 (m, 6H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00963] **Etapa 2**: A una solución de ftalimida **111** (3,33 g, 8,3 mmol) en EtOH (70 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (1,3

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 para dar la amina en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (2,0 g, cruda): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-4,0 (m, 4H), 3,07 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[00964] A una solución de amina (2,0 g, 7,48 mmol) en DCM (100 mL) se añadió trietilamina (3 mL, 22,4 mmol) seguido de $(Boc)_2O$ (2,0 g, 8,9 mmol). La mezcla 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 de bicarbonato, 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 **112** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (2,6 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-4,0 (m, 4H), 3,51-3,52 (m, 2H), 2,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

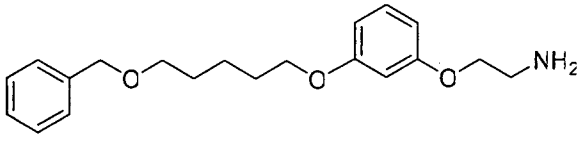
[00965] **Etapa 3**: Al éster **112** (2,6 g, 7,0 mmol) en THF (28 mL) y MeOH (7 mL) se añadió NaOH 1 N (2,5 mL, 25,7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de evaporar el solvente, la mezcla se neutralizó cuidadosamente hasta pH 6 con la adición de HCl diluido frío. Se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La sustancia cruda se utilizó directamente para la siguiente etapa. Rendimiento (2,3 g, cruda): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 5,02 (bs,1H), 3,98-4,01 (m, 4H), 3,51-3,52 (m, 2H), 2,57(t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00966] Una mezcla del ácido (0,5 g, 1,47 mmol), HOBt (0,27 g, 1,7 mmol) y EDC-HCl (0,338 g, 1,7 mmol) en DCM (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A ello se añadió amoníaco en metanol (5 mL, 2M) y la mezcla se dejó agitar durante otras 3 h. Estp se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 2% de DCM-Metanol) dio amida **113** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,407 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,43-6,51 (m, 3H), 3,97-4,01 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 4,8, 3H), 2,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00967] **Etapa 4**: A una solución agitada de amida **113** (0,4 g, 1,7 mmol) en THF (10 mL) se añadió HCl en dioxano (1,7 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 así obtenido se trituró con éter dietílico y se secó para dar el Ejemplo **113** clorhidrato. Rendimiento (0,230 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 y D_2O) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,50-6,55 (m, 3H), 4,11 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,87-1,91 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172,4, 160,2, 159,5, 130,5, 107,8, 107,4, 101,9, 67,5, 64,8, 38,7, 32,0, 26,0, 25,3. MS: 253 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 134

Preparación de 2-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenoxi)etanamina



[00968] 2-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **57**.

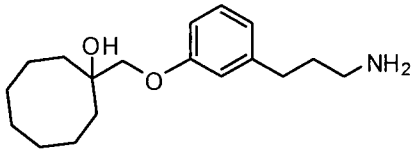
[00969] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con éster 5-benciloxipentílico del ácido metansulfónico dio 2-(2-(3-(5-benciloxipentoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de

un aceite amarillo. Rendimiento (1,0 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 7,25-7,40 (m, 5H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,48 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,40-1,80 (m, 6H).

[00970] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(5-benciloxipentoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **134** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,44 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,36 (m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 138,7, 129,9, 128,2, 127,4, 127,3, 106,7, 106,6, 101,2, 101,1, 71,8, 70,1, 69,5, 67,3, 40,9, 28,9, 28,5, 22,4. MS: 330 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 135

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



[00971] 1-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclooctanol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 16 y se usó para el Ejemplo **18**.

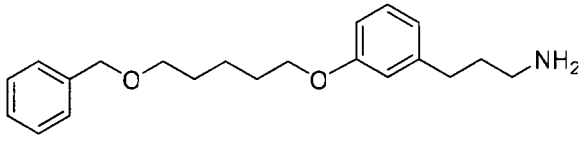
[00972] **Etapa 1**: Una suspensión de fenol **58** (1,0 g, 3,5 mmol), 1-oxa-spiro[2,7]decano (0,5 g, 3,2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,14 g, 3,5 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de completar la reacción, la mezcla se neutralizó con la adición de HCl 1 N y se extrajo con DCM. La capa 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 N/metanol - CH_2Cl_2) dio 2-(3-(3-((1-hidroxiciclooctil)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,057 g, 72%): ^{1}H RMN

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-7,36 (m, 2H), 6,40-6,80 (m, 6H), 3,69 (s, 2H), 2,10-2,45 (m, 2H), 1,30-2,0 (m, 18H).

[00973] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-((1-hidroxiciclooctil)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **135** en forma de un aceite marrón. Rendimiento (0,42 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,50-2,57 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 12H), 1,40-1,50 (m, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,3, 145,1, 130,4, 121,7, 115,9, 113,0, 76,6, 73,8, 42,4, 36,1, 34,2, 33,9, 29,2, 25,6, 22,7. MS: 292 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 136

Preparación de 3-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-amina



[00974] 3-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **59**.

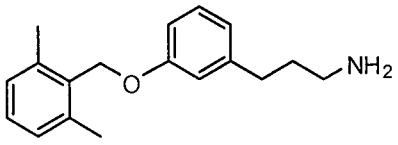
[00975] **Etapa 1**: La alquilación de fenol **58** con éster 5-benciloxi-pentílico de ácido metansulfónico dio 2-(3-(3-(5-(benciloxi)pentoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,760 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,0-2,06 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H).

[00976] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2-(benciloxi)pentoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **136** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,26 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,36 (m, 5H), 7,12-7,17 (m,1H), 6,68-6,76 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,50-2,56 (m, 4H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,7, 143,9, 138,7, 129,2, 128,2,

127,4, 127,3, 120,4, 114,5, 111,5, 71,8, 69,5, 67,1, 41,2, 35,1, 32,6, 28,9, 28,6, 22,4. MS: 328 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 137

Preparación de 3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propan-1-amina



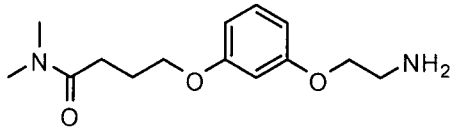
[00977] 3-(3-(2,6-Dimetilbenciloxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **59**.

[00978] **Etapa 1**: La alquilación de fenol **58** con éster 2,6-dimetil-bencílico del ácido metansulfónico dio 2-(3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,1 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82-7,85 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,13-7,21 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,79-6,88 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,02-2,07 (m, 2H).

[00979] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **137** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,470 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,22 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,50-2,59 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 1,60-1,67 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,5, 144,4, 138,2, 133,5, 129,7, 128,7, 128,5, 121,3, 115,1, 112,2, 64,7, 41,6, 35,3, 33,1, 19,6. MS: 270 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 138

Preparación de 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida



[00980] 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **133**.

[00981] **Etapa 1**: El acoplamiento de ácido-amina con dimetilamina dio éster ter-butílico del ácido (2-(3-(3-

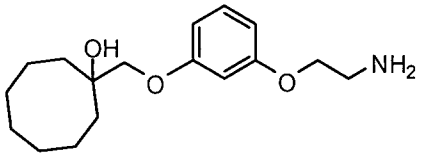
A25

dimetilcarbamoilpropoxi)fenoxi)etil)-carbámico en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,305 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 5,0 (bs, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H), 3,50-3,52 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09-2,15 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[00982] **Etapa 2:** La desprotección con Boc de éster ter-butílico del ácido (2-(3-(3-dimetilcarbamoilpropoxi)fenoxi)etil)carbámico dio el Ejemplo **138** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,213 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 3H), 3,95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,82-2,85 (m, 5H), 2,43 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 171,4, 159,9, 159,8, 129,9, 106,7, 106,6, 101,1, 70,1, 68,8, 40,9, 36,6, 34,8, 28,6, 24,4. MS: 267 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 139

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



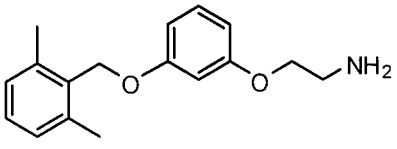
[00983] 1-((3-(2-aminoetoxi)fenoxi)metil)ciclooctanol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **18**.

[00984] **Etapa 1:** La suspensión de fenol **24** (1,0 g, 3,5 mmol), 1-oxa-spiro[2,7]decano (0,5 g, 3,2 mmol) y Cs_2CO_3 (1,14 g, 3,5 mmol) en DMSO (4 mL) se calentó a 120 °C durante 16 h. Tras completar la reacción, la mezcla se neutralizó con la adición de HCl 1 N 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 N/metanol - CH_2Cl_2) dio 2-(2-(3-(1-hidroxi-ciclooctilmetoxi)-fenoxi)-etil)-isoindol-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,53 g, 35%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92-7,98 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 3H), 7,08-7,14 (m, 1H), 6,45-6,54 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 3,68-3,76 (m, 2H), 1,35-1,92 (m, 16H).

[00985] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(1-hidroxi-ciclooctilmetoxi)-fenoxi)-etil)-isoindol-1,3-diona dio el Ejemplo **139** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,160 g, 43%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 3H), 3,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,39-1,68 (m, 14H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160,3, 159,9, 129,8, 106,9, 106,7, 101,3, 75,5, 72,5, 69,9, 40,9, 32,8, 27,9, 24,4, 21,5. MS: 294 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 140

Preparación de 2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenoxi)etanamina



[00986] 2-(3-(2,6-Dimetilbenciloxi)fenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **7**.

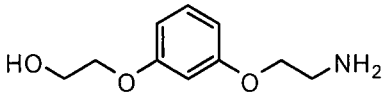
[00987] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **24** con alcohol 2,6-dimetilbencílico dio 2-(2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,2 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 3H), 6,60 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,51 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,09-4,24 (m, 4H), 2,38 (s, 6H).

[00988] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2,6-dimetilbenciloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **140** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,33 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,22 (m, 2H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,61-6,63 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,90 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,32 (s, 6H), ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 160,7, 160,4, 138,2, 133,4, 130,4, 128,8, 128,5, 107,4, 107,3, 101,8, 70,7, 64,9, 41,4, 19,6. MS: 272 $[M+1]^+$.

427

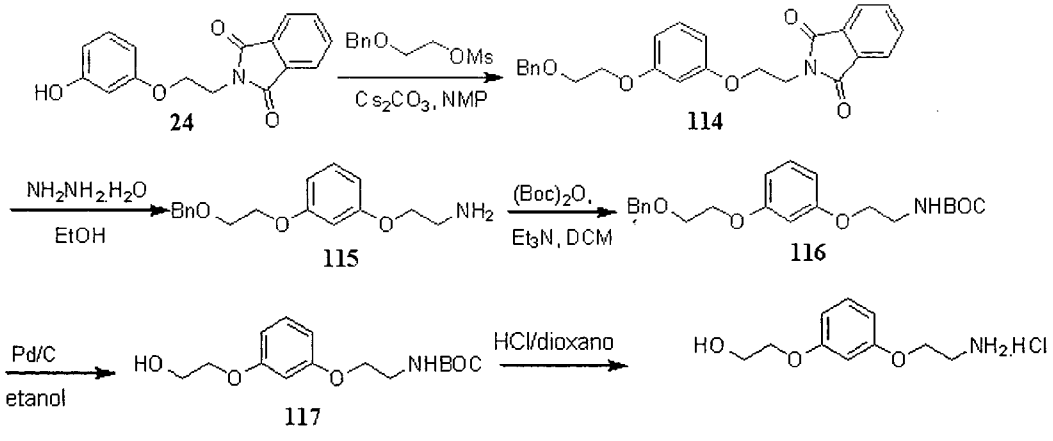
EJEMPLO 141

Preparación de 2-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)etanol



[00989] 2-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)etanol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 39.

Esquema 39



[00990] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con éster 2-benciloxi-etílico del ácido ácido metansulfónico de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **57** dio **114** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,950 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 8H), 7,10-7,15 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,73-3,82 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H).

[00991] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **57** dio **115** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,225 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32-7,37 (m, 4H), 7,26-7,31 (m, 1H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,48-6,53 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 4,11 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,75 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,9, 159,7, 138,3, 129,9, 128,3, 127,6, 127,5, 106,8, 106,7, 101,2, 72,1, 70,2, 68,2, 67,1, 40,9. MS: 288 $[M+1]^+$.

[00992] **Etapa 3**: A una solución agitada de amina **115** (1,3 g, 4,5 mmol) en DCM (40 mL) se añadió trietilamina (2 mL, 13,6 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. A ello se añadió $(Boc)_2O$ (1,2 g, 5,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas durante lo cual se halló completa la conversión. Después de eliminar la DCM a presión reducida, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Tras lavar con agua y salmuera, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se concentró para dar un aceite amarillo crudo. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 15-30% de acetato de etilo: hexano) dio *ter*-butilcarbamato **116** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (1,2 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,38 (m, 5H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 3H), 4,64 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,99 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51-3,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

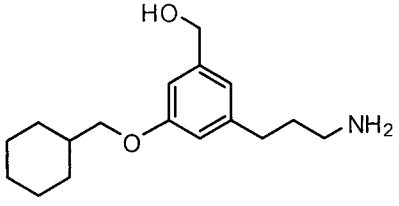
[00993] **Etapa 4**: Una solución agitada de carbamato **116** (1,2 g, 3,1 mmol) en etanol (50 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se añadió Pd sobre C (150 mg, 10%) y el recipiente se evacuó y se purgó con hidrógeno. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante la noche. La suspensión luego se filtró a través de un taco de Celite. La torta filtrante se lavó con etanol. El filtrado se concentró para dar alcohol **117** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,69 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 3,91-3,96 (m, 4H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

[00994] **Etapa 5**: A una solución de alcohol **117** (0,135 g, 0,39 mmol) en THF (10 mL) se añadió HCl en dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras eliminar el solvente a presión reducida, el residuo se alcalinizó hasta pH 10 usando amoníaco conc. seguido de extracción con DCM. La purificación por cromatografía flash (gradiente 0-(9,5-0,5) MeOH-NH_3)-DCM) dio Ejemplo **141** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,446 g, 82%): ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,51-6,57 (m, 3H), 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 5,0 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160,4, 159,5, 130,5, 107,8, 107,3, 102,0, 70,6, 64,7, 60,0, 38,7. MS: 198 $[M+1]^+$.

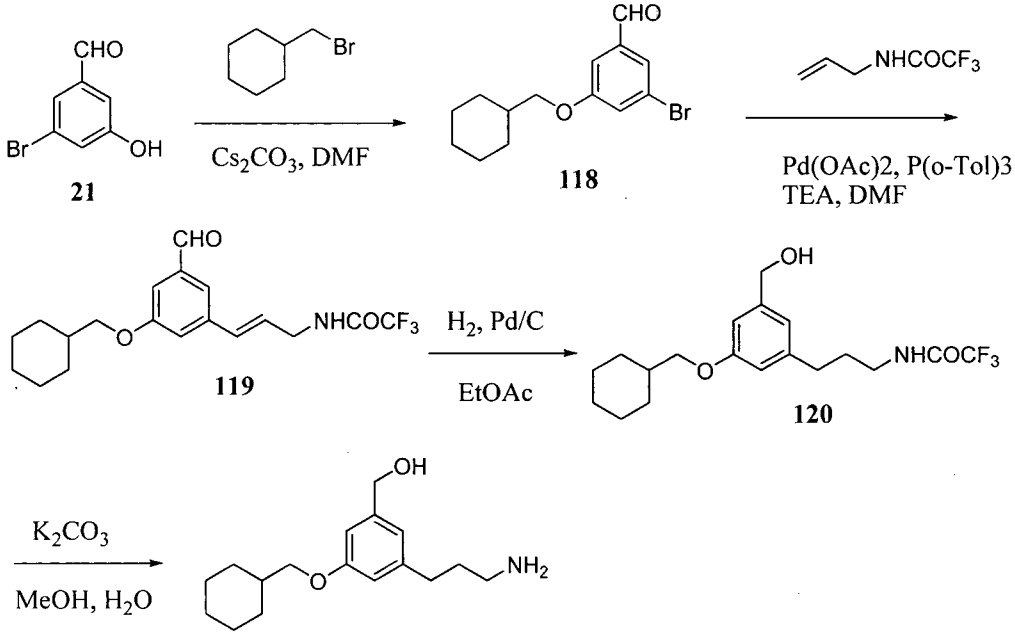
EJEMPLO 142

Preparación de (3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)metanol



[00995] (3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)metanol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 40.

Esquema 40



[00996] **Etapa 1:** La alquilación de 3-bromo-5-hidroxibenzaldehído usando (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **154** dio benzaldehído **118**. Rendimiento (2,4 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,88 (s, 1H), 7,54 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,78 (d, J =

6,0 Hz, 2H), 1,66-1,88 (m, 6H), 1,14-1,36 (m, 3H), 1,00-1,11 (m, 2H).

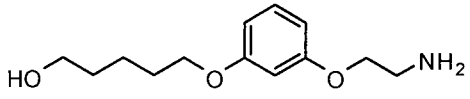
[00997] **Etapa 2**: El acoplamiento de benzaldehído **118** con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** excepto en que se usó DMF como solvente dio alqueno **119** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (1,1 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (s, 1H), 9,72 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 6,40 (dt, *J* = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 3,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,58-1,82 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 5H).

[00998] **Etapa 3**: La hidrogenación de alqueno **119** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio el compuesto **120** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,095 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,72 -6,74 (m, 2H), 6,64 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,66-1,88 (m, 8H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,02-1,11 (m, 2H).

[00999] **Etapa 4**: La desprotección del compuesto **120** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio el Ejemplo **142** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,22 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 -6,74 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,64-1,88 (m, 8H), 1,14-1,34 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

EJEMPLO 143

Preparación de 5-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)pentan-1-ol



[001000] 5-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)pentan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **7** seguido de la desprotección tal como se describió más abajo.

[001001] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **24** con 5-(*ter*-butildimetil-ilaniloxi)pentan-1-ol dio 2-(2-(3-(5-(*ter*-butildimetilsilaniloxi)pentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-

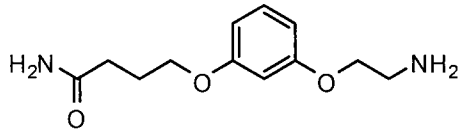
diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,4 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,87 (m, 2H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,42-6,48 (m, 3H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,60-3,68 (m, 4H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,58-1,62 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

[001002] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-pentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio 2-(3-(5-(ter-butil-dimetilsililoxi)pentiloxi)fenoxi)etanamina en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,65 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 4H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

[001003] **Etapa 3**: El TBS-éter se clivó por medio del siguiente procedimiento: A una solución agitada de 2-(3-(5-(ter-butildimetilsililoxi)pentiloxi)fenoxi)etanamina (0,64 g, 1,8 mmol) en THF (10 mL) se añadió HCl 6 N (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se llevó a pH 10 usando NH_4OH conc. 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 (gradiente 0-(9,5-0,5) MeOH-NH_3)-DCM) dio el Ejemplo **26** en forma de un semisólido de color amarillo pálido. Rendimiento (0,34 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 3H), 3,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,66-1,72 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160,4, 130,3, 107,1, 107,0, 101,6, 70,6, 67,9, 61,1, 41,4, 32,7, 29,0, 22,6. MS: 240 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 144

Preparación de 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)butanamida



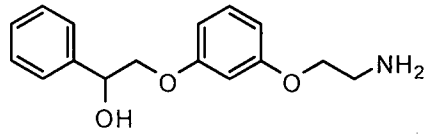
[001004] 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)butanamida se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **133**.

[001005] **Etapa 1:** El acoplamiento de amida con amoníaco metabólico (solución 2 M) dio 2-(3-(4-amino-4-oxobutoxi)fenoxi)etilcarbamato de ter-butilo en forma de un semisólido amarillo. Rendimiento (0,700 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,44-6,52 (m, 3H), 5,35-5,55 (m, 2H), 4,99 (bs, 1H), 3,98-4,02 (m, 4H), 3,51-3,54 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09-2,16 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

[001006] **Etapa 2:** La desprotección con Boc de 2-(3-(4-amino-4-oxobutoxi)fenoxi)etilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo **144** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,200 g, 35%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,51-6,56 (m, 3H), 4,12 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 173,6, 159,7, 159,0, 130,0, 107,4, 106,8, 101,4, 67,0, 64,2, 38,2, 31,2, 24,6. MS: 239 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 145

Preparación de 2-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-1-feniletanol



[001007] 2-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-1-feniletanol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **18**.

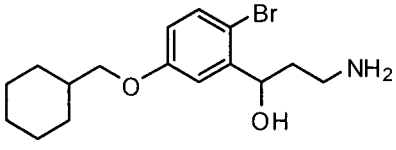
[001008] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **24** con óxido de estireno dio 2-(2-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,85 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,28-7,38

(m, 5H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,60-6,65 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,48 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,79-4,82 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,72-3,84 (m, 4H).

[001009] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **145** en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (0,10 g, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,45 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,25- 7,29 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,46-6,51 (m, 3H), 4,88-4,90 (m, 1H), 3,99 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,8 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160,4, 160,2, 142,9, 130,4, 128,5, 127,7, 126,9, 107,4, 107,3, 101,7, 73,5, 71,3, 70,7, 41,4. MS: 274 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 146

Preparación de 3-amino-1-(2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol



[001010] 3-amino-1-(2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con los métodos usados para los Ejemplos **1** y **4**.

[001011] **Etapa 1:** La alquilación de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído usando (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** dio 2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)benzaldehído. El aldehído crudo se usó en la siguiente reacción.

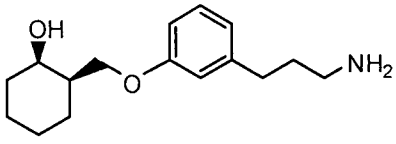
[001012] **Etapa 2:** La reacción de 2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)benzaldehído con acetonitrilo en presencia de LDA se realizó de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo **4** para dar 3-(2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo. Rendimiento (0,49 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (dd, J = 16,8, 4,0 Hz, 1H), 2,74

(dd, *J* = 16,8, 6,8 Hz, 1H), 1,66-1,88 (m, 6H), 1,18-1,36 (m, 3H), 1,02-1,16 (m, 2H).

[001013] **Etapa 3:** La reducción de 3-(2-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo usando borano-THF de acuerdo con el procedimiento dado para el Ejemplo **4** dio el Ejemplo **146** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,22 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 5,01 (dd, *J* = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,74-2,86 (m, 2H), 1,66-1,92 (m, 6H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H).

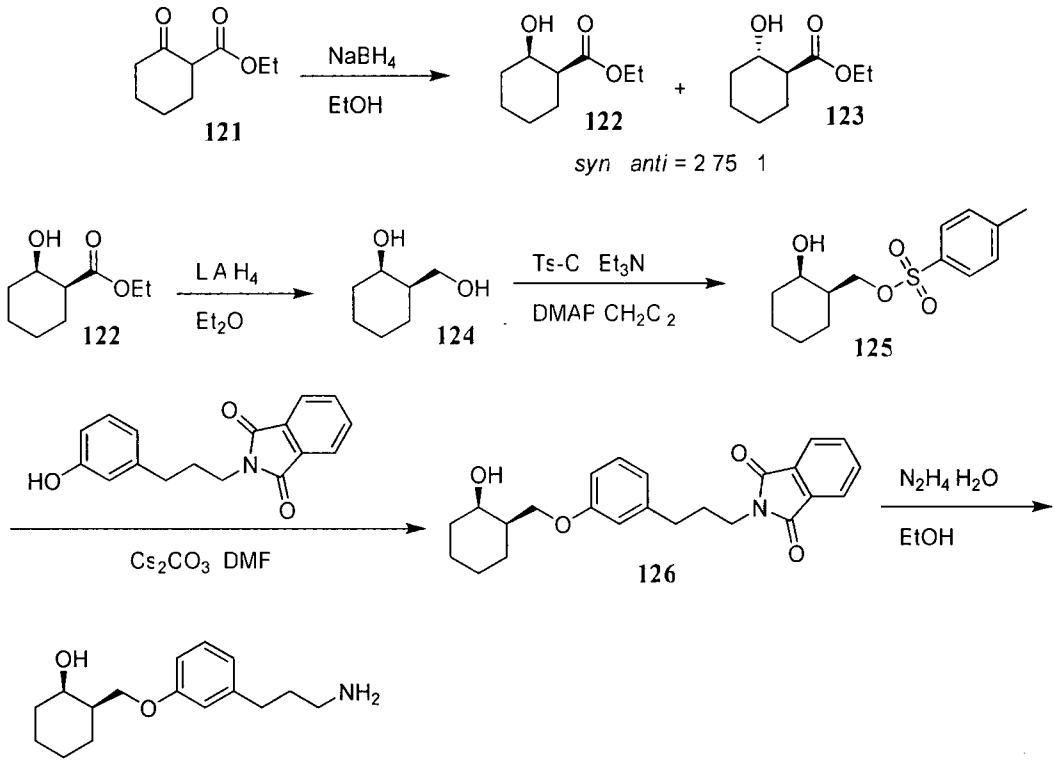
EJEMPLO 147

Preparación de (1,*2-cis*)-2-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol



[001014] (1,*2-cis*)-2-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 41.

Esquema 41



[001015] **Etapa 1.** A una solución fría (0 °C) de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (**121**) (5,09 g, 29,9 mmol) en EtOH (abs, 30 mL) se añadió borhidruro de sodio (1,25 g, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, luego se añadieron agua (25 mL) y $NaHCO_3$ saturado (50 mL). La mezcla se agitó durante 15 min, y luego se extrajo con hexanos (3 x 40 mL), EtOAc:hexanos (1:1, 50 mL), EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía flash (gradiente de 5% a 40% de EtOAc/hexanos) para obtener de alcohol *sin* **122** y alcohol *anti* **123** en forma de aceites incoloros. Rendimiento (*sin* - 1,73 g, 34%; *anti* - 0,63 g, 12%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ *sin* : 4,44 (dd, *J* = 0,4, 4,5 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 2H), 2,33 (dt, *J* = 3,5, 11,7 Hz, 1H), 1,55-1,72 (m, 3H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,34-1,42 (m, 1H), 1,24-1,32 (m, 1H), 0,8-1,2 (m, 1H), 1,14 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); *anti* : 4,71 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,42-3,52 (m, 1H), 2,08 (ddd, *J* = 3,7, 9,8, 13,5 Hz,

1H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,02-1,33 (m, 4H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

[001016] **Etapa 2**. A una solución fría (0 °C) de éster *sin* **122** (1,05 g, 6,10 mmol) en éter dietílico anhidro (20 mL) se añadió una solución de $LiAlH_4$ (2M, 2,5 mL) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C tras lo cual se añadió una solución saturada de Na_2SO_4 (1 mL total) lentamente mientras se agitó durante 40 min. Se había formado un precipitado blanco, y se añadió $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 30% a 70% de EtOAc/hexanos) dio diol *sin* **124** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,44 g, 63%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,18 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,77-3,82 (m, 1H), 3,39 (ddd, J = 5,5, 6,5, 11,9 Hz, 1H), 3,20 (ddd, J = 5,3, 6,1, 11,4 Hz, 1H), 1,43-1,64 (m, 3H), 1,24-1,42 (m, 5H), 1,10-1,20 (m, 1H).

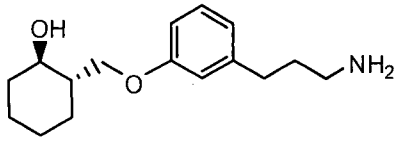
[001017] **Etapa 3**. A una solución de diol *sin* **124** (0,44 g, 3,85 mmol) y *N*,*N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,485 g, 3,97 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se añadió una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (0,767 g, 4,02 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se añadió trietilamina (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 100 min adicionales, se concentró a presión reducida, se agregó agua y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía flash (gradiente de 20% a 70% de EtOAc/hexanos) para dar diol *sin* mono-tosilado **125** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,732 g, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72-7,77 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H), 4,39 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 6,9, 9,4 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 7,8, 9,4 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,42-1,59 (m, 3H), 1,05-1,32 (m, 5H).

[001018] **Etapa 4.** Una mezcla de tosilato *sin* **125** (0,334 g, 1,24 mmol), ftalimida **58** (0,432 g, 1,54 mmol), carbonato de cesio (0,562 g, 1,73 mmol) en DMF anhidra (8 mL) se agitó a 60 °C bajo argón durante 18 h, y luego se concentró a presión reducida. Se agregó agua y el producto se extrajo con EtOAc tres veces. Las fracciones combinadas se lavaron con NH_4Cl sat., salmuera, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 20% a 70% de EtOAc/hexanos) para obtener éter *sin* **126** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,191 g, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-7,85 (m, 4H), 7,09 (t, 7,6 Hz, 1H), 6,69-6,74 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 7,0, 9,2 Hz, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 3,67 (dd, *J* = 6,9, 9,2 Hz, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 3H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 1H).

[001019] **Etapa 5.** La desprotección de ftalimida **126** se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo **7** excepto en que la reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 75% a 100% de 5% de NH_3 7 N/MeOH en CH_2Cl_2 - hexanos) dio el Ejemplo **147** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,063 g, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,69-6,77 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,99 (dd, *J* = 7,4, 9,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 6,85, 9,2 Hz, 1H), 2,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,62-1,83 (m, 5H), 1,26-1,57 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159,7, 143,7, 129,1, 120,5, 114,5, 111,6, 70,7, 69,4, 45,4, 40,9, 35,45, 34,4, 33,1, 28,45, 25,3, 24,8; RP-HPLC 97,0% (AUC) ESI MS *m/z* = 264,5 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 148

Preparación de (1,*2-trans*)-2-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol



[001020] (1,*2-trans*)-2-((3-(3-aminopropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **147**.

[001021] **Etapa 1**. A una solución fría (0 °C) de éster *anti* **123** (1,05 g, 6,10 mmol) en éter dietílico anhidro (20 mL) se añadió una solución de $LiAlH_4$ (2M, 2,5 mL) bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C tras lo cual se añadió lentamente una solución saturada de Na_2SO_4 (1 mL total) mientras se agitaba durante 40 min. Se formó un precipitado blanco y se añadió $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 30% a 70% de EtOAc/hexanos) dio (1*S*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclohexanol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,44 g, 63%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 4,7, 5,7 Hz, 1H), 3,55 (dt, *J* = 4,7, 10,4 Hz, 1H), 3,29 (dt, *J* = 6,1, 12,3 Hz, 1H), 3,12 (*septeto*, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,64-1,78 (m, 2H), 1,50-1,63 9m, 2H), 0,99-1,25 (m, 4H), 0,84-0,95 (m, 1H).

[001022] **Etapa 3**. A una solución de (1*S*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclohexanol (0,44 g, 3,85 mmol) y *N*,*N*-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,485 g, 3,97 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 mL) se añadió una solución de cloruro de p-toluensulfonilo (0,767 g, 4,02 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se añadió trietilamina (0,5 mL). La mezcla se agitó durante 100 min más, se concentró a presión reducida, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía flash (gradiente de 20% a 70% de EtOAc/hexanos) para dar 4-metilbencensulfonato de ((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)metilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,732 g, 71%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72-7,76 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,12 (dd,

J = 3,1, 9,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,46-1,65 (m, 3H), 1,34-1,42 (m, 1H), 0,85-1,16 (m, 4H).

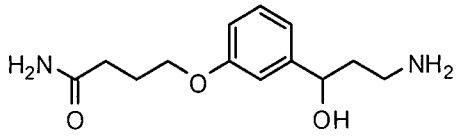
[001023] **Etapa 4.** Una mezcla de 4-metilbencensulfonato de ((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)metilo (0,334 g, 1,24 mmol), compuesto **58** (0,432 g, 1,54 mmol), carbonato de cesio (0,562 g, 1,73 mmol) en DMF anhidra (8 mL) se agitó a 60 °C bajo argón durante 18 h, y luego se concentró a presión reducida. Se agregó agua y el producto se extrajo con EtOAc tres veces. Las fracciones combinadas se lavaron con NH_4Cl sat., salmuera, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash (gradiente de 20% a 70% de EtOAc/hexanos) para obtener 2-(3-(3-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,191 g, 41%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-7,85 (m, 4H), 7,09 (t, 7,6 Hz, 1H), 6,69-6,74 (m, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 4,34 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 7,0, 9,2 Hz, 1H), 3,86-3,89 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 6,9, 9,2 Hz, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 3H), 1,28-1,44 (m, 4H), 1,17-1,25 (m, 1H).

[001024] **Etapa 5.** La desprotección de 2-(3-(3-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo **7** excepto en que la reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 75% a 100% de 5% NH_3 de 7 N/MeOH en CH_2Cl_2 - hexanos) dio el Ejemplo **148** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,063 g, 72%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69-6,77 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 3,3, 9,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 6,7, 9,2 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 10,0, 4,5 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,91-2,0 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,59-1,71 (m, 3H), 1,19-1,38 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159,7, 143,7, 129,1, 120,5, 114,5, 111,6, 70,7, 69,4, 45,4,

40,9, 35,45, 34,4, 33,1, 28,45, 25,3, 24,8; RP-HPLC 98,2% (AUC), ESI MS *m/z* = 264,5 $[M + H]^+$.

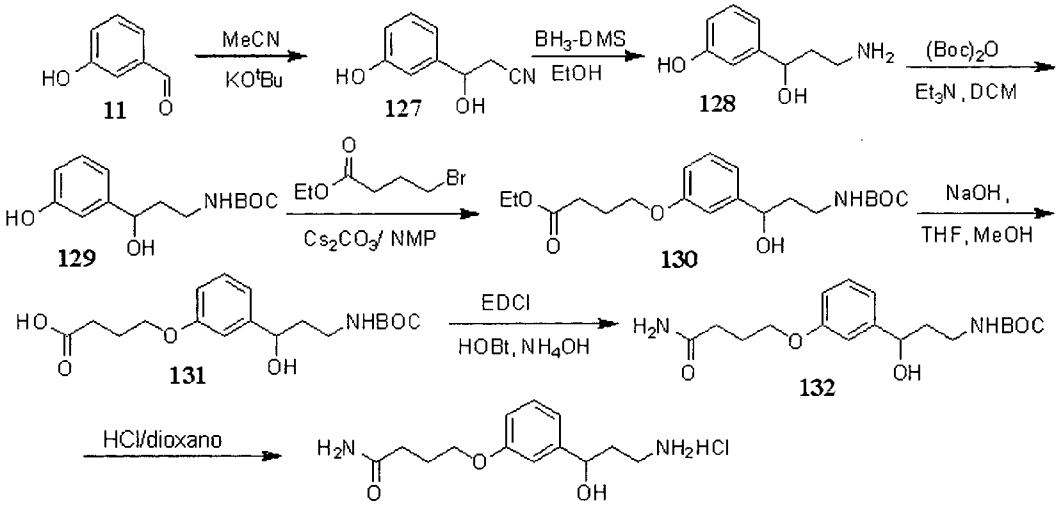
EJEMPLO 149

Preparación de 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)butanamida



[001025] 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)butanamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 42.

Esquema 42



[001026] **Etapa 1:** A una suspensión agitada de KO^{t}Bu (4,5 g, 40 mmol) en THF (20 mL), se enfrió hasta -50 °C, se añadió acetonitrilo (1,88 mL, 36 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 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (2,0 g, 16,3 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 completó. La reacción se neutralizó por adición lenta de agua helada, seguido de la extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución filtrada se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía flash en columna

(gradiente de 0 a 20% de EtOAc-hexanos) para dar nitrilo **127** Rendimiento (2,1 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,91-5,03 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

[001027] **Etapa 2**: A una solución agitada de nitrilo **127** (2,1 g, 12,8 mmol) en THF (20 ml) se añadió BH_3·DMS (3,67 mL, 38,6 mmol) a 0 °C. Una vez completa la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla resultante se calentó gradualmente hasta reflujo y se mantuvo durante la noche. Luego se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con la adición lenta de un gran exceso de MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, el exceso de solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató nuevamente con MeOH y se evaporó. El proceso se repitió dos veces. El aceite marrón se aplicó luego en una columna de gel de sílice flash y se eluyó (gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH-NH_3)-DCM) para dar 3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenol (**128**) en forma de un sólido marrón. Rendimiento (1,7 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04-7,09 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, *J* = 7,2, 5,6 Hz, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H).

[001028] **Etapa 3**: A una solución de amina **128** (1,7 g, 10,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se añadió K_2CO_3 (1,7 mL, 12,2 mmol) seguido de una adición lenta de $(Boc)_2O$ (2,5 mL, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se neutralizó con la adición de agua seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución de salmuera, 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 3-hidroxi-3-(3-hidroxifenil)propilcarbamato de ter-butilo (**129**) en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (2,1 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05-7,10 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,59 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H),

3,57 (s, 1H), 2,92-2,98 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001029] **Etapa 4:** La suspensión de carbamato **129** (2,1 g, 7,9 mmol), etilbromobutirato (1,24 mL, 8,7 mmol) y carbonato de cesio (3,84 g, 11,7 mmol) en DMF (20 mL) se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con agua, 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 (gradiente de hexano-acetato de etilo (0-30%)) para dar 4-(3-(3-(ter-butoxicarbonilamino)-1-hidroxipropil)fenoxi)butanoato de etilo (**130**) en forma de un sólido amarillo. Rendimiento (2,3 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,22 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,14 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,40-2,54 (m, 3H), 1,98-2,20 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H).

[001030] **Etapa 5:** Al éster **130** (2,3 g, 6,0 mmol) en THF (80 mL) y MeOH (20 mL) se añadió solución de NaOH (8 mL, 2 N). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche tras lo cual el solvente se eliminó a presión reducida y el pH se ajustó hasta 6 con la adición de HCl diluido frío. Luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(3-(3-(ter-butoxicarbonilamino)-1-hidroxipropil)fenoxi)butanoico (**131**). El producto se utilizó directamente para la siguiente transformación. Rendimiento (1,94 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93-2,99 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

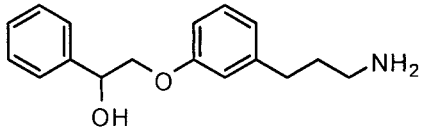
[001031] **Etapa 6:** Una mezcla de ácido **131** (0,5 g, 1,4 mmol), HOBt (0,260 g, 2,8 mmol) y EDCl (0,325 g, 1,7 mmol) en DCM (20

mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A esto se añadió amoníaco en metanol (1 mL, 2M) y la mezcla se agitó durante otras 3 h. La reacción se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 2% de DCM-Metanol) dio amida **132** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,31 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (bs, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 3H), 5,18 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93-3,0 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001032] **Etapa 7**: A una solución de amida **132** (0,31 g, 0,9 mmol) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl en dioxano (3 mL, 4M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se concentró a presión reducida para dar el Ejemplo **149** clorhidrato en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,072 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 2,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,88-1,94 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174,2, 159,0, 147,4, 129,7, 118,2, 113,3, 112,1, 70,0, 67,3, 37,0, 36,7, 31,8, 25,2. MS: 253 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 150

Preparación de 2-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-1-feniletanol



[001033] 2-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-1-feniletanol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **32**.

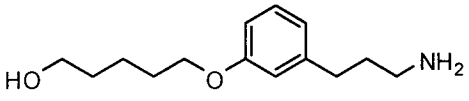
[001034] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **58** con óxido de estireno dio 2-(3-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,78 g, 58%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,54 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,31-7,41 (m,

5H), 7,16-7,20 (m, 1H), 6,80-6,84 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 2,68 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H).

[001035] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **25** en forma de un polvo blanquecino. Rendimiento (0,31 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43-7,46 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,25- 7,28 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 4,90 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,48-2,56 (m, 4H), 1,56-1,63 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 144,0, 142,5, 129,2, 128,0, 127,2, 126,4, 120,6, 114,5, 111,7, 72,9, 70,9, 41,2, 35,1, 32,6. MS: 272 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 151

Preparación de 5-(3-(3-aminopropil)fenoxi)pentan-1-ol



[001036] 5-(3-(3-aminopropil)fenoxi)pentan-1-ol se preparó de acuerdo con los métodos usados para los Ejemplos **59** y **143**.

[001037] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con 5-(ter-butildimetilsilaniloxi)pentan-1-ol dio 2-(3-(3-(5-(ter-butildimetilsilaniloxi)pentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,725 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80-7,83 (m, 2H), 7,68-7,72 (m, 2H), 7,11-7,16 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,47-1,53 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

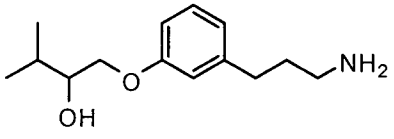
[001038] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)pentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio 3-(3-(5-(ter-butildimetilsilaniloxi)pentiloxi)fenil)propilamina en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,52 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 3,94 (t, J =

6,5 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,76-1,86 (m, 4H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,47-1,54 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

[001039] **Etapa 3:** El TBS éter se clivó de acuerdo con el siguiente procedimiento: A 3-(3-(5-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)pentiloxi)fenil)propilamina (0,51 g, 1,4 mmol) en THF (10 mL) se añadió HCl 6 N (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se llevó a pH 10 usando amoníaco conc. 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 (gradiente de 0-(9,5-0,5) MeOH-NH_3)-DCM) dio el Ejemplo **151** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,23 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,70-6,74 (m, 3H), 3,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,51-2,57 (m, 4H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,7, 143,9, 129,2, 120,4, 114,5, 111,5, 67,2, 60,6, 41,2, 35,1, 32,6, 32,2, 28,7, 22,2. MS: 238 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 152

Preparación de 1-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol



[001040] 1-(3-(3-aminopropil)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **32**.

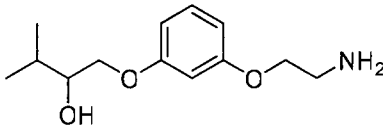
[001041] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **58** con 1,2-epoxi-3-metilbutano dio 2-(3-(3-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,105 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11-8,14 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 6,85 (s,1H), 6,74 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84-

2,03 (m, 5H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[001042] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **152** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,48 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,17 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 4,76-4,77 (m, 1H), 3,87-3,91 (m, 1H), 3,79-3,83 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,55 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,46-1,52 (m, 1H), 0,88-0,92 (m, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,2, 144,4, 129,6, 120,9, 115,0, 112,0, 73,3, 70,8, 41,6, 35,6, 33,1, 31,0, 19,6, 17,7. MS: 238 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 153

Preparación de 1-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol



[001043] 1-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **18**.

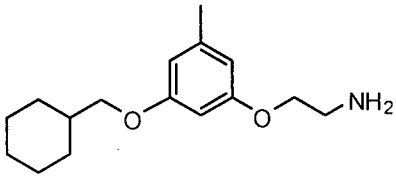
[001044] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **24** con 1,2-epoxi-3-metilbutano dio 2-(2-(3-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,0 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01-8,03 (m, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,13-7,17 (m, 1H), 6,49-6,54 (m, 3H), 4,12 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,82-3,88 (m, 3H), 3,68-3,73 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[001045] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **153** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,45 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 3,86-3,90 (m, 3H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,50-3,54 (m, 1H), 2,81 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,72-1,78 (m, 1H), 0,89 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 5,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6)

δ 160,5, 160,4, 130,3, 107,2, 107,1, 101,7, 73,3, 71,0, 70,6, 41,4, 31,0, 19,6, 17,7. MS: 240 $[M+1]^+$.

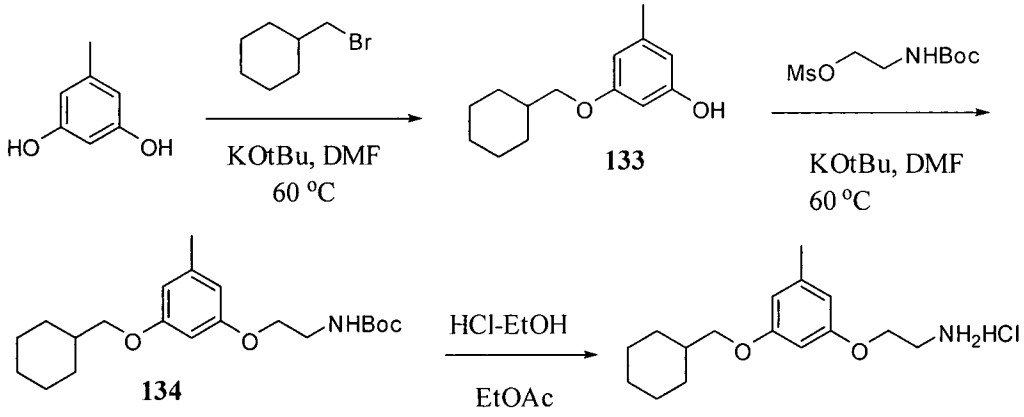
EJEMPLO 154

Preparación de 2-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-metilfenoxi)etanamina



[001046] 2-(3-(Ciclohexilmetoxi)-5-metilfenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 43.

Esquema 43



[001047] **Etapa 1:** A una solución de 5-metilbenceno-1,3-diol · H_2O (1,0 g, 7,0 mmol) en DMF (15 ml) se añadió ter-butóxido de potasio (0,86 g, 77 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla se añadió (bromometil)ciclohexano (1,2 g, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h, se concentró al vacío, se dividió en agua (40 ml) y acetato de etilo (60 ml). La porción de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4. La purificación por cromatografía (gradiente del 10 al 30% de EtOAc-hexanos) dio 3-(ciclohexilmetoxi)-5-metilfenol (**133**) en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento (0,40 g, 26%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,31 (s, 1H), 6,20-6,22 (m, 2H), 4,62 (bs, 1H), 3,69 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,64-1,88 (m, 6H), 1,16-1,34 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

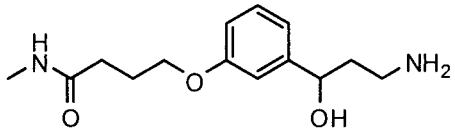
[001048] **Etapa 2:** Una mezcla de fenol **133** (0,41 g, 1,85 mmol), metansulfonato de 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo (0,42 g, 2,22

mmol) y carbonato de cesio (0,72 g, 2,22 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 60 °C durante 18 h, se concentró al vacío, se dividió en agua (40 ml) y acetato de etilo (60 ml). La porción de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4. La purificación por cromatografía (gradiente del 10 al 30% de EtOAc-hexanos) dio carbamato **134** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,40 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (s, 1H), 6,17-6,33 (m, 3H), 4,96 (bs, 1H), 3,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,50 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,67-1,86 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,15-1,33 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

[001049] **Etapa 3**: La desprotección de carbamato **134** se realizó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** para dar el Ejemplo **154** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,25 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,37-6,39 (m, 2H), 6,32-6,34 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,29 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,65-1,88 (m, 6H), 1,16-1,36 (m, 3H), 1,01-1,10 (m, 2H).

EJEMPLO 155

Preparación de (4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-*N*-metilbutanamida



[001050] (4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-*N*-metilbutanamida se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **149**.

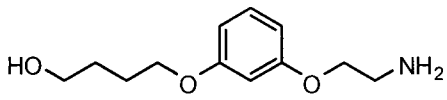
[001051] **Etapa 1**: El acoplamiento de ácido-amina del compuesto **131** con metilamina dio 3-hidroxi-3-(3-(4-(metilamino)-4-oxobutoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,24 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (bs, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 5,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 4,8

Hz, 3H), 2,22 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001052] **Etapa 2:** La desprotección BOC de 3-hidroxi-3-(3-(4-(metilamino)-4-oxobutoxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo **155** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,1 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 6,4, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,21 (t, J = 7,4, 2H), 1,86-1,94 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171,9, 158,5, 146,9, 129,2, 117,7, 112,8, 111,7, 69,6, 66,8, 36,5, 36,3, 31,6, 25,4, 24,9. MS: 267 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 156

Preparación de 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)butan-1-ol



[001053] 4-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **143**.

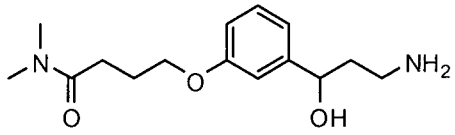
[001054] **Etapa 1:** La reacción de Mitsunobu de fenol **24** con 4-(ter-butildimetilsilaniloxi)butan-1-ol dio 2-(2-(3-(4-(ter-butildimetilsililoxi)butoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,3 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,42-6,49 (m, 3H), 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

[001055] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(4-(ter-butildimetilsililoxi)butoxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio 2-(3-(4-(ter-butildimetilsililoxi)butoxi)fenoxi)etanamina en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,70 g, 74%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 3,94-3,99 (m, 4H), 3,68 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,81-1,87 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

[001056] **Etapa 3**: La desprotección con TBDMS de 2-(3-(4-(ter-butildimetilsililoxi)butoxi)fenoxi)etanamina dio el Ejemplo **156** en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (0,135 g, 29%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,45-6,50 (m, 3H), 3,94 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,51-1,59 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,9, 159,8, 129,9, 106,7, 106,6, 101,2, 69,9, 67,4, 60,4, 40,8, 29,0, 25,4. MS: 226 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 157

Preparación de 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida



[001057] 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-*N*,*N*-dimetilbutanamida se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **149**.

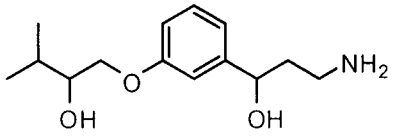
[001058] **Etapa 1**: El acoplamiento de ácido-amina del compuesto **131** con dimetilamina dio 3-(3-(4-(dimetilamino)-4-oxobutoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,3 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (bs, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,92-2,98 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,96 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001059] **Etapa 2**: La desprotección con Boc de 3-(3-(4-(dimetilamino)-4-oxobutoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo **157** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,09 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 3,94 (t, *J* = 6,4, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,83 (t, *J* = 7,2, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (t, *J* = 7,0, 2H), 1,79-1,93 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171,8, 159,0, 147,4, 129,7,

118,5, 113,3, 112,1, 70,0, 67,2, 37,1, 37,0, 36,8, 35,3, 29,1, 24,9. MS: 281 $[M+1]^+$.

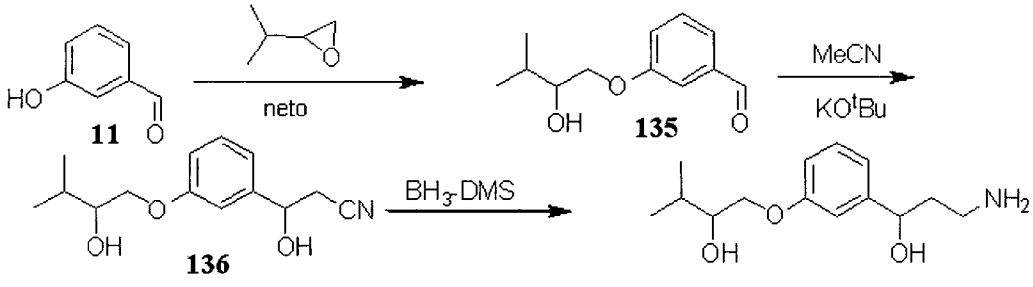
EJEMPLO 158

Preparación de 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol



[001060] 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)-3-metilbutan-2-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 44.

Esquema 44



[001061] **Etapa 1:** Una mezcla de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) (1 g, 8,2 mmol) y 1,2-epoxi-3-metilbutano (1,3 mL, 12,3 mmol) se sometió a microondas a 140 °C y 120 psi de presión durante 2 h (CEM, Discover). La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 15% de acetona-hexanos) dio 3-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)benzaldehído (**135**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,1 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,4, 3,0 Hz, 1H), 3,97 (dd like t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,75-3,80 (m, 1H), 2,23 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

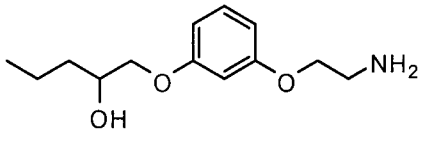
[001062] **Etapa 2:** La adición de acetonitrilo a benzaldehído **135** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **34** dio 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)propanonitrilo (**136**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,72 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29-7,34 (m, 1H), 6,96-7,0 (m, 2H), 6,89

(dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 5,0-5,05 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 3,92 (dd tipo t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,72-3,76 (m, 1H), 2,77 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,25 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,0 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[001063] **Etapa 3**: La reducción de nitrilo **136** con BH_3·DMS de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **48** dio el Ejemplo **158** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,49 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,87-3,90 (m, 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 2,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,6, 148,2, 128,8, 117,8, 112,4, 111,7, 72,8, 71,2, 70,3, 42,3, 30,4, 19,1, 17,1. MS: 254 $[M+1]^+$

EJEMPLO 159

Preparación de 1-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)pentan-2-ol



[001064] 1-(3-(2-aminoetoxi)fenoxi)pentan-2-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **18**.

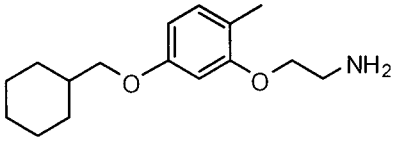
[001065] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de fenol **24** con 1,2-epoxipentano dio 2-(2-(3-(2-hidroxipentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (1,1 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,68-6,73 (m, 1H), 6,46-6,52 (m, 3H), 4,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,90-4,0 (m, 2H), 3,77-3,82 (m, 3H), 1,32-1,56 (m, 4H), 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

[001066] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(2-(3-(2-hidroxipentiloxi)fenoxi)etil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **159** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,27 g, 42%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,17 (m, 1H), 6,45-6,51 (m, 3H), 4,78 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,79 (d, J =

5,8 Hz, 2H), 3,75-3,77 (m, 1H), 2,86 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,42-1,50 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 160,0, 159,9, 129,9, 106,8, 106,7, 101,2, 72,3, 70,0, 68,0, 40,9, 35,8, 18,2, 14,1. MS: 240 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 160

Preparación de 2-(5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etanamina



[001067] 2-(5-(Ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en los Ejemplos **5 y 154**.

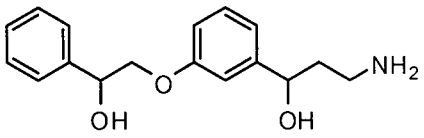
[001068] **Etapa 1:** La alquilación de 4-metilbenceno-1,3-diol usando (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **154** dio 5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenol en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,15 g, 8,5%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,36-6,41 (m, 2H), 3,68 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,64-1,89 (m, 6H), 1,14-1,34 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H).

[001069] **Etapa 2:** La alquilación de 5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenol de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **154** dio una mezcla de 2-(5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etilcarbamato de ter-butilo y 5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenol en forma de un aceite de color amarillo claro. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

[001070] **Etapa 3:** La desprotección de 2-(5-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etilcarbamato de ter-butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **160** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,05 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,00 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,68-1,88 (m, 6H), 1,20-1,36 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

EJEMPLO 161

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



[001071] 3-amino-1-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **158**.

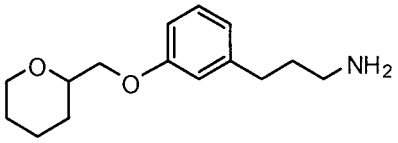
[001072] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con óxido de estireno dio 3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,9 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 9,89 (s, 1H), 7,23-7,41 (m, 8H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,93-4,0 (m, 1H), 3,82-3,89 m, 1H).

[001073] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,97 g, crudo): MS: 284 [M+1]+.

[001074] **Etapa 3**: La reducción de 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-feniletoxi)fenil)propanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **161** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,08 g, 10%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,29-7,38 (m, 4H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 1H), 4,47-4,52 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,2, 8,0 Hz, 1H), 2,49-2,51(m, 2H), 1,55-1,62 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ 158,2, 148,5, 139,7, 129,2, 128,8, 128,0, 127,0, 118,5, 113,9, 113,8, 81,0, 71,5, 66,3, 42,5, 39,2. MS: 288 [M+1]+.

EJEMPLO 162

Preparación de 3-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propan-1-amina



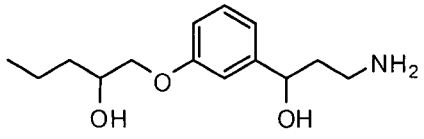
[001075] 3-(3-((Tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propan-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **33**.

[001076] **Etapa 1**: La reacción de Mitsunobu de fenol **58** con (tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metanol dio 2-(3-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,2 g, 18%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81-7,84 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,17 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H).

[001077] **Etapa 2**: El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **162** en forma de un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento (0,112 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 4H), 2,50-2,59 (m, 4H), 1,80-1,84 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 3H), 1,48-1,54 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,0, 144,2, 129,7, 121,0, 114,9, 112,0, 75,9, 71,2, 67,7, 41,2, 34,7, 32,9, 28,2, 26,0, 23,0. MS: 250 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 163

Preparación de 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)pentan-2-ol



[001078] 3-(1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)pentan-2-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **158**.

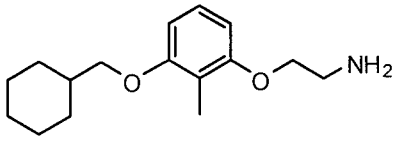
[001079] **Etapa 1**: La reacción de alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con 1,2-epoxipentano dio 3-(2-hidroxipentiloxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (0,6 g, 24%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,93 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,42-1,62 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[001080] **Etapa 2**: La adición de acetonitrilo a 3-(2-hidroxipentiloxi)benzaldehído dio 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxipentiloxi)fenil)propanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,25 g, 12%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,34 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 5,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 2,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[001081] **Etapa 3**: La reducción de 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxipentiloxi)fenil)propanonitrilo con BH_3·DMS dio el Ejemplo **163** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,19 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,72-3,80 (m, 3H), 2,58 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 145,8, 130,0, 118,9, 114,0, 112,3, 72,0, 69,5, 40,0, 37,4, 34,6, 18,1, 18,0, 13,3. MS: 254 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 164

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



[001082] 2-(3-(Ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etanamina se preparó de acuerdo con el método usado en los Ejemplos **5** y **154**.

[001083] **Etapa 1**: La alquilación de 2-metilbenceno-1,3-diol usando (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **154** dio 3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenol. Rendimiento (0,58 g, 37%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,98 (t, *J* =

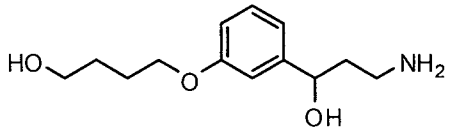
8,0 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,60 (bs, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,68-1,89 (m, 6H), 1,16-1,35 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

[001084] **Etapa 2:** La alquilación de 3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenol de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **154** dio una mezcla de 2-(3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etilcarbamato de ter-butilo y 3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenol en forma de un aceite de color amarillo claro. La mezcla se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

[001085] **Etapa 3:** La desprotección de 2-(3-(ciclohexilmetoxi)-2-metilfenoxi)etilcarbamato de ter-butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **164** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,20 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (bs, 3H), 7,06 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,61-1,81 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 5H).

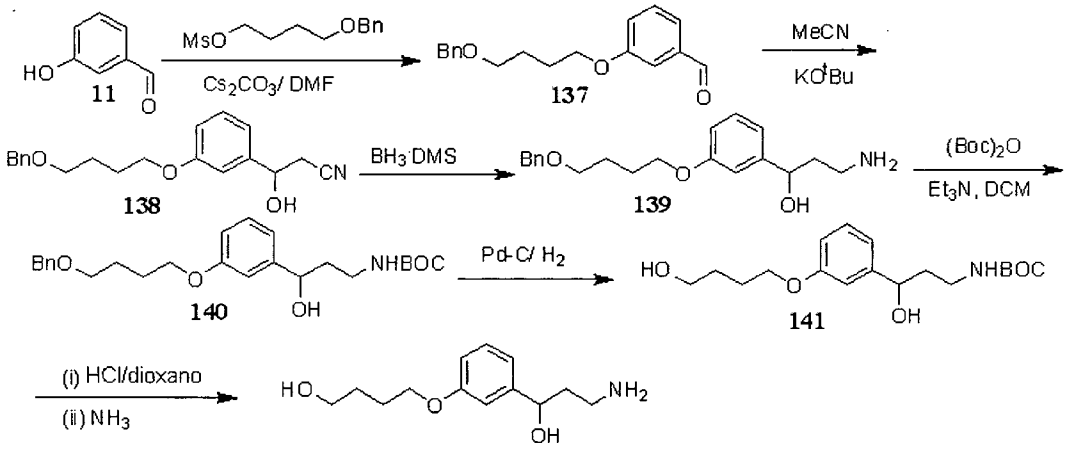
EJEMPLO 165

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



[001086] 4-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)butan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 45.

Esquema 45



458

[001087] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de 3-hidroxibenzaldehído (**11**) con metansulfonato de 4-(benciloxi)butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **149** dio 3-(4-(benciloxi)butoxi)benzaldehído (**137**) en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,5 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,04 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H).

[001088] **Etapa 2:** La adición de acetonitrilo a benzaldehído **137** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **149** dio nitrilo **138** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,82 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,35 (m, 4H), 7,27-7,30 (m, 2H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,0 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,75 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H).

[001089] **Etapa 3:** La reducción de nitrilo **138** usando BH_3·DMS de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **149** dio amina **139** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,65 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,38 (m, 5H), 7,16-7,21 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 2H).

[001090] **Etapa 4:** A una solución de amina **139** (0,65 g, 1,9 mmol) en DCM (20 mL) se añadió trietilamina (0,4 mL, 4 mmol) seguido de $(Boc)_2O$ (0,5 mL, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, durante la cual la conversión se halló completa. Esta mezcla se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con solución sat. 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 3-(3-(4-(benciloxi)butoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de

ter-butilo (**140**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,69 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,37 (m, 4H), 7,27-7,30 (m,1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,98 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 6H), 1,45 (s, 9H).

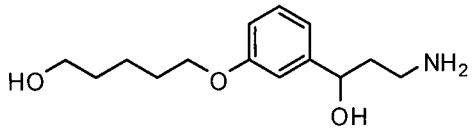
[001091] **Etapa 5**: Una solución de carbamato **140** (0,69 g, 1,6 mmol) en etanol se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se añadió Pd sobre C (0,1 g, 10%). El recipiente se evacuó y se llenó con hidrógeno. El proceso se repitió dos veces. La mezcla de reacción resultante luego se agitó bajo balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Tras completar la conversión, la suspensión se filtró a través de un taco de Celite. La torta filtrante se lavó con etanol y el filtrado se concentró para obtener el compuesto **141** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,16 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 5,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,84-4,93 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 2,94-3,0 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001092] **Etapa 6**: A una solución del compuesto **141** (0,15 g, 0,4 mmol) en DCM (5 mL) se añadió HCl en dioxano (1 mL, 4 M). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se llevó a pH 10 por amoníaco concentrado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 0 a 15% (9:1 MeOH-NH_3)-DCM) dio el Ejemplo **165** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,1 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,76-2,88 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,1, 147,4, 129,6, 118,1, 113,2, 112,2, 70,0, 67,7, 60,8, 37,0, 36,7, 29,5, 26,0. MS: 240 $[M+1]^+$.

460

EJEMPLO 166

Preparación de 5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)pentan-1-ol



[001093] 5-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)pentan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **165**.

[001094] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de 3-hidroxibenzaldehído con metansulfonato de 5-(benciloxi)pentilo dio 3-(5-(benciloxi)pentiloxi)benzaldehído en forma de un aceite claro. Rendimiento (1,3 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,25-7,39 (m, 6H), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H).

[001095] **Etapa 2:** La adición de acetonitrilo a 3-(5-(benciloxi)pentiloxi)benzaldehído dio 3-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,74 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,37 (m, 6H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,0-5,05 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,97 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,30 (s, 1H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,52-1,58 (m, 2H).

[001096] **Etapa 3:** La reducción de 3-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo con BH_3·DMS dio 3-amino-1-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-ol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,51 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,38 (m, 5H), 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,60-2,67 (m, 2H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,59-1,67 (m, 4H), 1,46-1,52 (m, 2H).

[001097] **Etapa 4:** La protección con BOC de 3-amino-1-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)propan-1-ol dio 3-(3-(5-

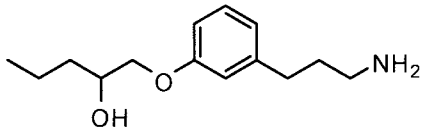
(benciloxi)pentiloxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,23 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,36 (m, 6H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 4H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

[001098] **Etapa 5:** La desprotección con bencilo de 3-(3-(5-(benciloxi)pentiloxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo dio 3-hidroxi-3-(3-(5-hidroxipentiloxi) fenil)propilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,24 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,73-6,78 (m, 2H), 5,17 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,48-4,53 (m, 1H), 4,38 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 4H), 1,40-1,50 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

[001099] **Etapa 6:** La desprotección con Boc de 3-hidroxi-3-(3-(5-hidroxipentiloxi)fenil)propilcarbamato de ter-butilo dio el Ejemplo **166** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,145 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,26 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,61-4,65 (m, 1H), 3,92 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,77-2,89 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,39-1,49 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,1, 147,4, 129,6, 118,1, 113,2, 112,2, 70,0, 67,8, 61,1, 37,0, 36,8, 32,7, 29,1, 22,6. MS: 254 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 167

Preparación de 1-(3-(3-aminopropil)fenoxi)pentan-2-ol



[001100] 1-(3-(3-aminopropil)fenoxi)pentan-2-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **32**.

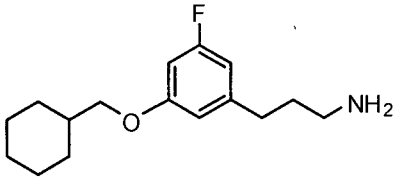
[001101] **Etapa 1:** La reacción de alquilación de fenol **58** con 1,2-epoxipentano dio 2-(3-(3-(2-hidroxipentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de

un aceite amarillo. Rendimiento (0,93 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,30-1,52 (m , 4H), 0,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[001102] **Etapa 2:** El clivaje de ftalimida de 2-(3-(3-(2-hidroxipentiloxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **167** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,13 g, 22%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 3H), 3,79 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 4H), 1,59-1,65 (m, 2H), 1,42-1,51 (m , 2H), 1,32-1,40 (m, 2H), 0,89 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,2, 144,3, 129,6, 121,0, 115,0, 112,0, 72,6, 68,5, 41,4, 36,3, 35,1, 33,0, 18,7, 14,5. MS: 238 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 168

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)propan-1-amina



[001103] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)propan-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **142.**

[001104] **Etapa 1:** La alquilación de 3-bromo-5-fluorofenol usando (bromometil)ciclohexano de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** dio 1-bromo-3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorobenceno. Rendimiento (1,1 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,79-6,83 (m, 2H), 6,52 (dt, *J* = 10,4, 2,0 Hz, 1H), 3,70 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,65-1,86 (m, 6H), 1,16-1,34 (m, 3H), 0,97-1,08 (m, 2H).

[001105] **Etapa 2:** El acoplamiento de 1-bromo-3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorobenceno con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** excepto en que se usó DMF como solvente dio *(E)*-N-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida

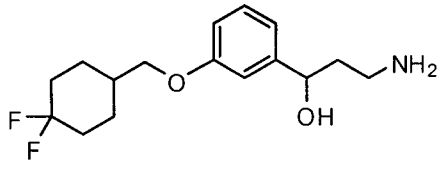
en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,44 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 6,65 (dt, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,31 (dt, *J* = 16,0, 5,6 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,90-1,06 (m, 2H).

[001106] **Etapa 3**: La hidrogenación de *(E)*-N-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio *N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,22 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,55 -6,57 (m, 1H), 6,43 -6,52 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,63-1,84 (m, 8H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 2H).

[001107] **Etapa 4**: La desprotección de *N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio el Ejemplo **168** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,14 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,55 -6,57 (m, 1H), 6,42 -6,51 (m, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,68-1,88 (m, 8H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 2H).

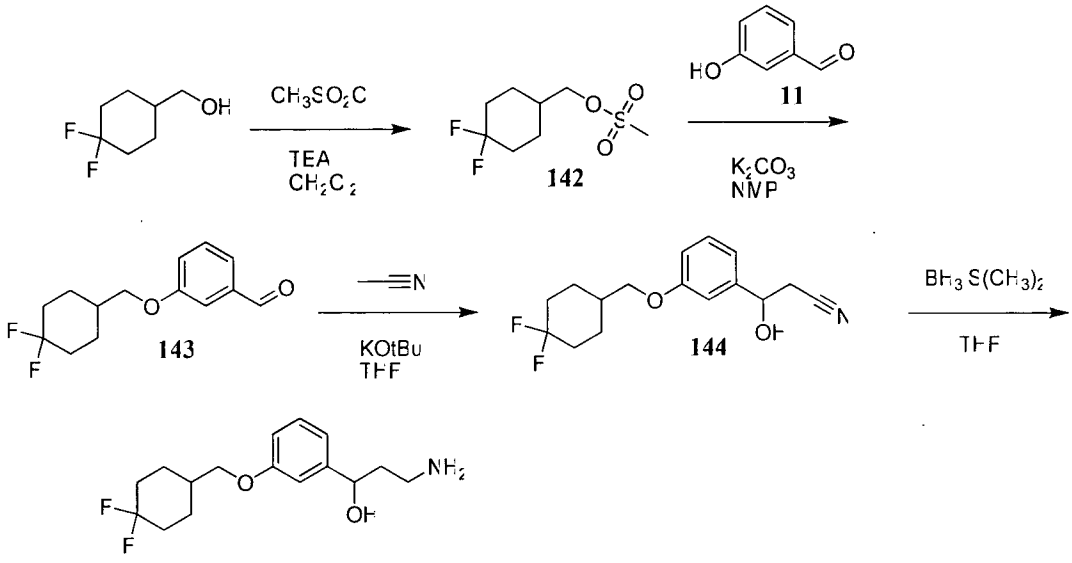
EJEMPLO 169

Preparación de 3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ol



[001108] 3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)fenil)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 46.

Esquema 46



[001109] **Etapa 1:** (4,4-Difluorociclohexil)metanol (0,7 g, 4,11 mmol) se agitó en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió TEA (0,499 g, 4,93 mmoles) seguido de cloruro de metansulfonilo (0,518 g, 4,52 mmoles). La agitación se continuó durante la noche mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente. Se agregaron HCl 1,0 N (30 ml) y CH_2Cl_2 (30 ml) y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, dando metansulfonato de (4,4-difluorociclohexil)metilo (**142**) en forma de un aceite. Rendimiento (0,92 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,88-1,70 (m, 5H), 1,29-1,19 (m, 2H).

[001110] **Etapa 2:** Se calentaron mesilato **142** (0,9 g, 3,94 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (0,577 g, 4,73 mmol), K_2CO_3 (0,817 g, 5,91 mmol) y NMP (5 ml) a 70 °C durante la noche. Se agregaron H_2O (30 ml) y hexanos (50 ml) y se agitaron durante 1 h. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20% de éter/hexanos) dio 3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)benzaldehído (**143**) en forma de un aceite. Rendimiento (0,559 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,41-7,40

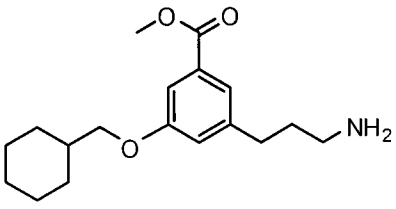
(m, 1H), 7,25 (dt, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,06-1,98 (m, 5H), 1,89-1,73 (m, 5H), 1,37-1,27 (m, 2H).

[001111] **Etapa 3**: Se enfrió el t-butóxido de potasio (2,59 mmol, 2,6 ml de una solución 1,0 M en THF) hasta -50 °C. El acetonitrilo (0,106 g, 2,59 mmol) se añadió lentamente y se agitó durante 15 min. Se agregó benzaldehído **143** (0,55 g, 2,16 mmol) en THF (1,0 ml) y la reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 30 min. Se añadieron NH_4Cl sat. (20 ml) y EtOAc (30 ml) y se agitó durante 10 min. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó, dando 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo (**144**) en forma de un aceite. Rendimiento (0,622 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,82 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,8 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,85-4,81 (m, 1H), 2,86 (ABd, J = 16,4, 5,0 Hz, 1H), 2,77 (ABd, J = 16,8, 6,8 Hz, 1H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 5H), 1,35-1,25 (m, 2H).

[001112] **Etapa 4**: Al nitrilo **144** (0,61 g, 2,07 mmol) en THF (5 ml) se añadió lentamente $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ (4,14 mmol, 0,41 ml de una solución 10,0 M). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó MeOH·HCl (25 ml de una solución 1,25 M) lentamente y se agitó durante 2,0 h. La evaporación hasta sequedad fue seguida de alcalinización con NaOH 0,1 N (30 ml) y extracción con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% de MeOH/CH_2Cl_2 seguido de 10% de MeOH 7 N · NH_3/CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **169** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,51 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86-6,83 (m, 2H), 6,73 (ddd, J = 8,2, 2,6, 0,8 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,66-2,55 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 5H), 1,60 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 1,34-1,25 (m, 2H).

EJEMPLO 170

Preparación de 3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexilmetoxi)benzoato de metilo



[001113] El 3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexilmetoxi)benzoato de metilo se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **142**.

[001114] **Etapa 1**: La alquilación de 3-bromo-5-hidroxibenzoate usando (bromometil)ciclohexano de etilo dio 3-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)benzoato de etilo. Rendimiento (1,36 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,67-1,88 (m, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,16-1,32 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

[001115] **Etapa 2**: El acoplamiento de 3-bromo-5-(ciclohexilmetoxi)benzoato de etilo con *N*-alil-2,2,2-trifluoroacetamida dio 3-(ciclohexilmetoxi)-5-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)prop-1-enil)benzoato de *(E)*-etilo en forma de un sólido de color amarillo claro. Rendimiento (0,94 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 15,6 Hz, 2H), 6,42 (bs, 1H), 6,22 (dt, *J* = 16,0, 6,4 Hz, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,68-1,88 (m, 6H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,34 (m, 3H), 1,01-1,11 (m, 2H).

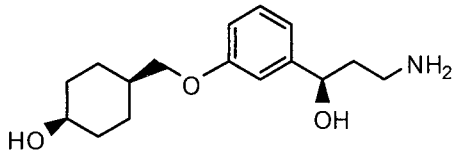
[001116] **Etapa 3**: La hidrogenación de 3-(ciclohexilmetoxi)-5-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)prop-1-enil)benzoato de *(E)*-etilo dio 3-(ciclohexilmetoxi)-5-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propil)benzoato de etilo en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,50 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD)

δ 7,43 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,4, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,33 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,78 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,92 (m, 8H), 1,04-1,39 (m, 8H).

[001117] **Etapa 4:** La desprotección de 3-(ciclohexilmetoxi)-5-(3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propil)benzoato de etilo y posterior tratamiento del producto crudo con solución de clorhidrato-metanol dio el Ejemplo **170** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,30 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,79 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,68-2,02 (m, 8H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,04-1,16 (m, 2H).

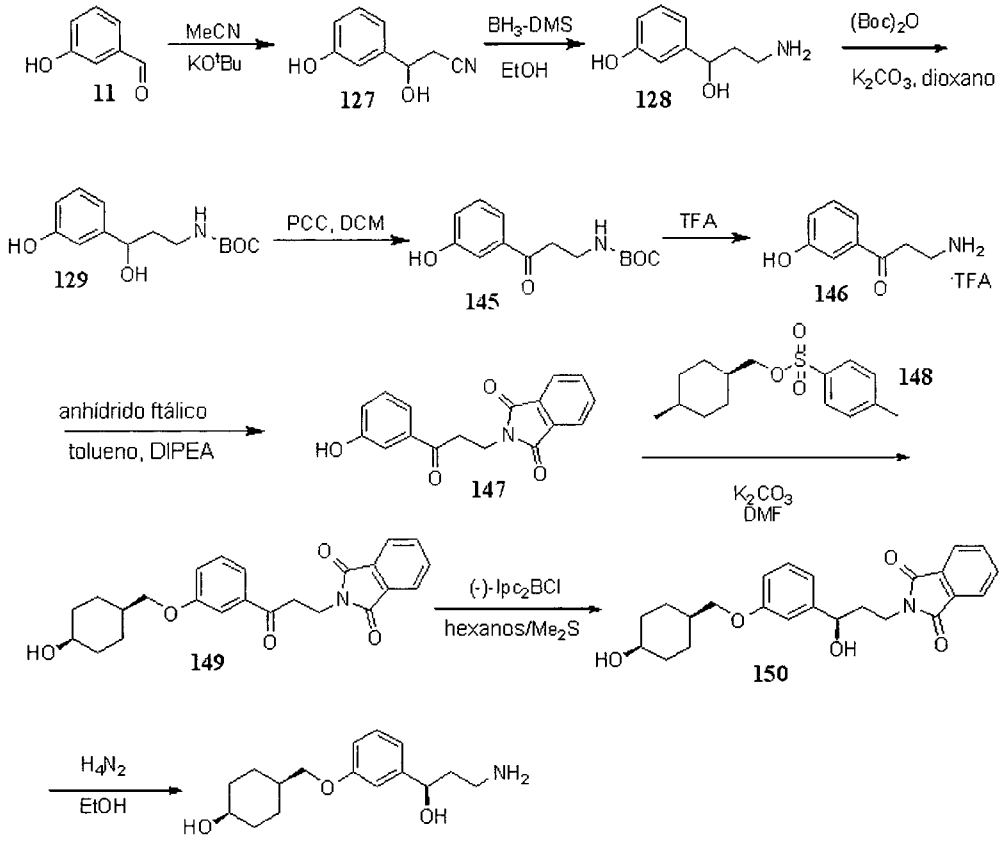
EJEMPLO 171

Preparación de (1,4-*cis*)-4-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol



[001118] (1,4-*cis*)-4-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 47.

Esquema 47



[001119] **Etapa 1**: A una suspensión agitada de KO^{t}Bu (68,5 g, 614 mmol) en THF (350 mL), se enfrió hasta -50 °C, se añadió acetonitrilo (30,3 mL, 540 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 3-hidroxibenzaldehído (30,0 g, 244 mmol) en THF (150 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, seguido de extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La solución se concentró a presión reducida para dar 3-hidroxi-3-(3-hidroxifenil)propanonitrilo (**127**) en forma de un aceite amarillo que se purificó por cromatografía flash en columna (gradiente de 0 a 20% de EtOAc-hexanos). Rendimiento (25,0 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,6

Hz, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,91-5,03 (m, 1H), 2,76 (d, J = 6,4 Hz, 2H).

[001120] **Etapa 2**: A una solución agitada de nitrilo **127** (25,0 g, 153 mmol) en THF (400 mL), se enfrió hasta 0 °C, se añadió BH_3·DMS (49,5 mL, 460 mmol), tras lo cual se retiró el baño de enfriamiento. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta reflujo y se mantuvo durante la noche. Luego se enfrió en baño de hielo y se neutralizó con la adición lenta de un gran exceso de MeOH. Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, el exceso de solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató nuevamente con MeOH y se evaporó. El proceso se repitió dos veces. El aceite marrón se aplicó luego en una columna flash de gel de sílice y se eluyó (gradiente de 0 a 15% de (9:1 MeOH-NH_3)-DCM) para dar 3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenol (**128**) en forma de un sólido marrón. Rendimiento (25,0 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04-7,09 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 7,2, 5,6 Hz, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 2H).

[001121] **Etapa 3**: A una solución de amina **128** (25,0 g, 0,149 mol) en 1,4-dioxano (100 mL) se añadió K_2CO_3 (20,6 g, 150 mmol) seguido de la adición lenta de $(Boc)_2O$ (36 mL, 150 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, durante lo cual la reacción se halló completa. Esta mezcla luego se neutralizó con la adición de agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. 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 3-hidroxi-3-(3-hidroxifenil)propilcarbamato de ter-butilo (**129**) en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (35,0 g, crudo): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05-7,10 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,92-2,98 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

[001122] **Etapa 4**: Una suspensión agitada de PCC (42,3 g, 196 mmol) y Celite (43 g) en DCM (300 mL) se enfrió hasta 0 °C. A ello se añadió carbamato **129** (35,0 g, 131 mmol), lentamente durante un período de 15 min. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 h, durante lo cual la transformación se halló completa. La masa de reacción luego se filtró a través de un taco de Celite y el lecho filtrante se lavó con DCM. La concentración del filtrado dio una masa alquitranada negra que se purificó por cromatografía flash (gradiente de 30-50% de acetato de etilo-hexanos) para dar 3-(3-hidroxifenil)-3-oxopropilcarbamato de ter-butilo (**145**) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento (20,3 g, 58%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (s, 1H), 7,27-7,40 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

[001123] **Etapa 5**: A una solución agitada de TFA (80 mL) y DCM (200 mL) se añadió cetona **145** (20 g, 75 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completa la reacción, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se trituró con tolueno. La eliminación completa del solvente dio la sal de TFA de amina **146**. La masa cruda se utilizó directamente para la siguiente transformación. Rendimiento (21,0 g, crudo). MS: 166 $[M+1]^+$.

[001124] **Etapa 6**: Una solución de **146** (21,0 g, 72 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (100 mL) y tolueno (300 mL) se enfrió hasta 0 °C. A ello se añadió DIPEA (23 mL, 179 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esto le siguió la adición de anhídrido ftálico (10,6 g, 72 mmol). La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo durante 2 h usando una trampa de Dean-Stark. Después de completar la reacción, el solvente se destiló a presión reducida y la masa de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y NH_4Cl sat., seguido de $NaHCO_3$ sat. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para

dar fenol **147** en forma de un sólido blanquecino. Rendimiento (14 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,79 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H). MS: 296 $[M+1]^+$.

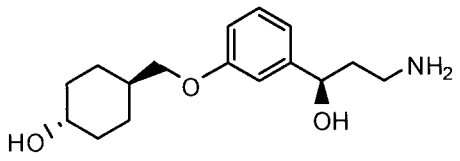
[001125] **Etapa 7**: La alquilación de fenol **147** con cis-tosilato **148** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **72**, excepto en que K_2CO_3 se usó en lugar de de Cs_2CO_3, dio cetona **149** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,863 g, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,78-7,86 (m, 4H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,75 (brs, 1H), 3,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,68 - 1,82 (m, 1H), 1,54 - 1,62 (m, 2H), 1,36 - 1,51 (m, 6H).

[001126] **Etapa 8**: La reducción de la cetona **149** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **28** dio el *R*-alcohol **150** en forma de un aceite vítreo incoloro. Rendimiento (0,566 g, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,76 - 7,81 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 - 6,88 (m, 2H), 6,66 - 6,70 (m, 1H), 5,25 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,58 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,75 (brs, 2H), 3,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 1,54 - 1,62 (m, 2H), 1,36 - 1,52 (m, 6H).

[001127] **Etapa 9**: La desprotección de **150** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **7** dio el Ejemplo **171** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,109 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,157 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 6,70 - 6,75 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,78 (m, 3H), 3,26 (brs, 4H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 1,54 - 1,64 (m, 4H), 1,37 - 1,52 (m, 6H). ESI MS *m/z* 280,19 $[m + H]^+$.

EJEMPLO 172

Preparación de (1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol



[001128] (1,4-*trans*)-4-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **171**.

[001129] **Etapa 1**: La alquilación de fenol **147** con *trans*-tosilato dio 2-(3-(3-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,863 g, 32%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,78-7,86 (m, 4H), 7,46 - 7,50 (m, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 4,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,26 - 3,35 (m, 1H), 1,72 - 1,86 (m, 2H), 1,52 - 1,68 (m, 1H), 0,88 - 1,18 (m, 6H).

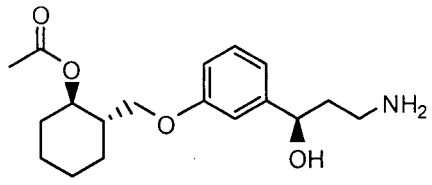
[001130] **Etapa 2**: La reducción de te 2-(3-(3-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona dio 2-((*R*)-3-hidroxi-3-(3-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite vítreo incoloro. Rendimiento (0,566 g, 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,76 - 7,81 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 - 6,88 (m, 2H), 6,65 - 6,69 (m, 1H), 5,25 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,52 - 4,58 (m, 1H), 4,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,55 - 3,68 (m, 2H), 3,26 - 3,40 (m, 1H), 1,86 - 1,93 (m, 2H), 1,73 - 1,86 (m, 4H), 1,60 (brs, 1H), 0,96 - 1,21 (m, 5H).

[001131] **Etapa 3**: La desprotección de 2-((*R*)-3-hidroxi-3-(3-(((*trans*)-4-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)propil)isoindolin-1,3-diona dio el Ejemplo **172** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,109 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,15 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 6,69 - 6,73 (m, 1H), 4,59

(t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,20 (brs, 4H), 3,28 - 3,37 (m, 1H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 1,74 - 1,86 (m, 4H), 1,54 - 1,66 (m, 3H), 0,98 - 1,19 (m, 4H). ESI MS *m/z* 280,19 [m + H]$^+$.

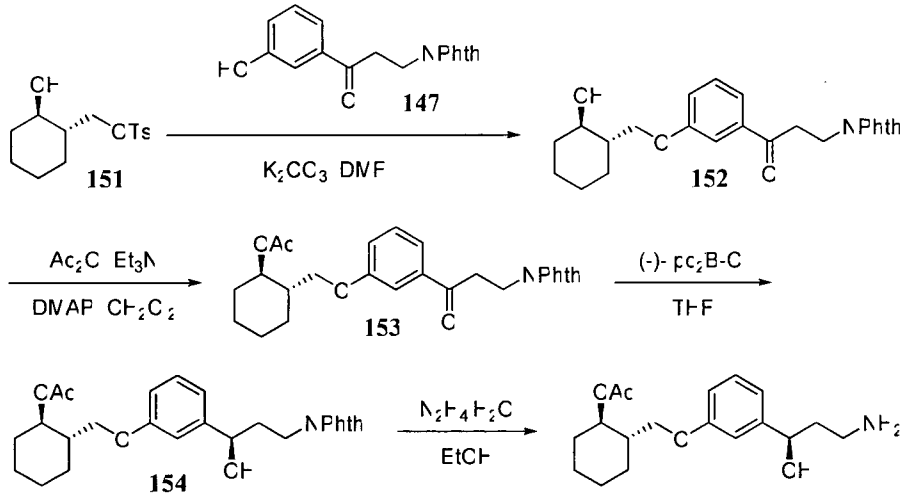
EJEMPLO 173

Preparación de acetato de (1,2-trans)-2-((3-((R)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexilo



[001132] (1,2-*trans*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexil acetato se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 48.

Esquema 48



[001133] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **147** con (±)-*trans*-tosilato **151** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **171**, después de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 30% a 50% de EtOAc - hexanos) dio (±)-trans-éter crudo **152** en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Rendimiento (0,409 g, 29%).

[001134] **Etapa 2:** La acetilación del alcohol **152** por AcCl de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **19**, excepto en que se

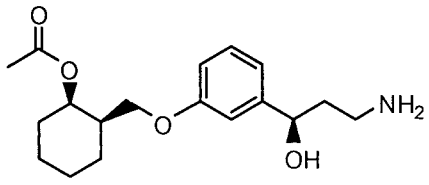
añadió una cantidad catalítica de DMAP, después de purificación por cromatografía flash (gradiente de 20% a 50% de EtOAc - hexanos) dio (±)-trans-acetato **153** en forma de un aceite incoloro. (Rendimiento (0,174 g, 39%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21-7,82 (m, 4H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,73 (ddd, J = 4,5, 10, 10 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97 (dd, J = 3,5, 9,2 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 5,7, 9,4 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,86-2,05 (m, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,66-1,80 (m, 2H), 1,26-1,42 (m, 4H).

[001135] **Etapa 3**: La reducción de (±)-trans-cetona **153** con (-)-Ipc_2BCl de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **171**, deso de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 30% a 60% de EtOAc - hexanos) dio (±)-trans-alcohol **154** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,163 g, 90%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70-7,77 (m, 4H), 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,58-6,62 (m, 1H), 4,74 (ddd, J = 4,3, 10,0, 10,0 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 3,7, 9,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 5,9, 9,2 Hz, 1H), 3,68-3,78 (m, 2H), 1,83-2,20 (m, 6H), 1,99 (s, 3H), 1,67-1,80 (m, 2H), 1,25-1,41 (m, 4H).

[001136] **Etapa 4**: La desprotección de (±)-trans-alcohol **154** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **171** después de la cromatografía por cromatografía flash (gradiente de 30% a 100% de 20% NH_3 de 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **173** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,034 g, 30%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 1,0, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,77 (ddd, J = 4,7, 10,0, 10,0 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,5, 8,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 3,5, 9,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 5,7, 9,4 Hz, 1H), 2,66-2,79 (m, 2H), 1,70-2,06 (m, 7H), 1,89 (s, 3H), 1,24-1,44 (m, 4H); LC-MS (ESI+) 322,58 [M+H]+; RP-HPLC (método 10): 94,1 %, tR = 6,17 min.

EJEMPLO 174

Preparación de acetato de (1,2-cis)-2-((3-((R)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexilo



[001137] El acetato de (1,2-*cis*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexilo se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **173.**

[001138] **Etapa 1:** La alquilación de fenol **147** con (±)-*cis*-tosilato después de la purificación por cromatografía flash (20% de acetona - hexanos) dio 2-(3-(3-(((±)-*cis*-2-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona cruda en forma de un sólido blanco que se usó en la siguiente etapa sin ulterior purificación. Rendimiento (0,43 g, 27%).

[001139] **Etapa 2:** La acetilación de 2-(3-(3-(((±)-*cis*-2-hidroxiciclohexil)metoxi)fenil)-3-oxopropil)isoindolin-1,3-diona con AcCl dio acetato de (±)-*cis*-2-((3-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoil)fenoxi)metil)ciclohexilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,182 g, 38%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37-7,84 (m, 4H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 5,19-5,21 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 3,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 4H), 1,34-1,44 (m, 1H).

[001140] **Etapa 3:** La reducción de acetato de (±)-*cis*-2-((3-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoil)fenoxi)metil)ciclohexilo con (-)-Ipc_2BCl dio acetato de (±)-*cis*-2-((3-((*R*)-3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexilo en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,161 g, 92%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71-7,79 (m, 4H), 7,09 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,59-6,63 (m, 1H), 5,18-5,23 (m, 1H),

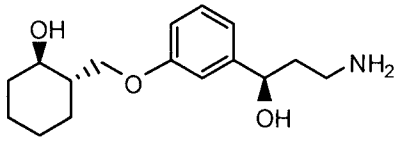
476

4,64 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,68-3,87 (m, 4H), 1,90-2,18 (m, 4H), 2,01 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,35-1,58 (m, 5H).

[001141] **Etapa 4**: La desprotección de acetato de (±)-*cis*-2-((3-(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoil)fenoxi)metil)ciclohexilo dio el Ejemplo **174** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,082 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,76 (ddd, J = 1,0, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 5,20-5,24 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 5,3, 7,8 Hz, 1H), 3,79-3,89 (m, 2H), 2,67-2,79 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,00 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,74-1,98 (m, 4H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,35-1,58 (m, 4H); LC-MS (ESI+) 322,55 [M+H]+; RP-HPLC (método 10): 94,7 %, tR = 6,22 min.

EJEMPLO 175

Preparación de (1,2-*trans*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol

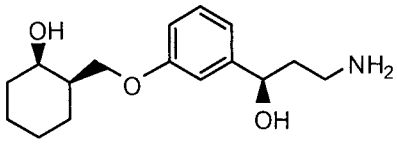


[001142] (1,2-*trans*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó a partir del Ejemplo **173** de acuerdo con el siguiente método.

[001143] La reducción de $LiAlH_4$ del Ejemplo **173** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **4** dio el Ejemplo **175** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,024 g, 53%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,79 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,5, 7,8 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 3,5, 9,2 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 3,45 (ddd, J = 4,3, 10, 10 Hz, 1H), 2,65-2,78 (m, 2H), 1,92-2,2 (m, 2H), 1,72-1,92 (m, 3H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 4H); LC-MS (ESI+) 280,44 [M+H]+; RP-HPLC (método 10): 94,5 %, tR = 5,33 min.

EJEMPLO 176

Preparación de (1,2-*cis*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol

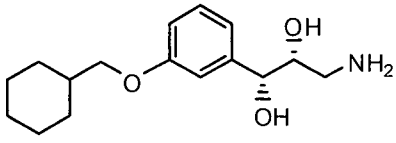


[001144] (1,2-*cis*)-2-((3-((*R*)-3-amino-1-hidroxipropil)fenoxi)metil)ciclohexanol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **175**.

[001145] **Etapa 1**. La reducción de $LiAlH_4$ del Ejemplo **174** dio el Ejemplo **176** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,036 g, 55%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,94 (m, 1H), 6,87-6,90 (m, 1H), 6,79 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,3, 7,8 Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 7,4, 9,4 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 6,8, 9,4 Hz, 1H), 1,75-1,97 (m, 4H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,26-1,57 (m, 5H); LC-MS (ESI+) 280,45 [M+H]+; RP-HPLC (método 10): 92,5 %, tR = 5,33 min.

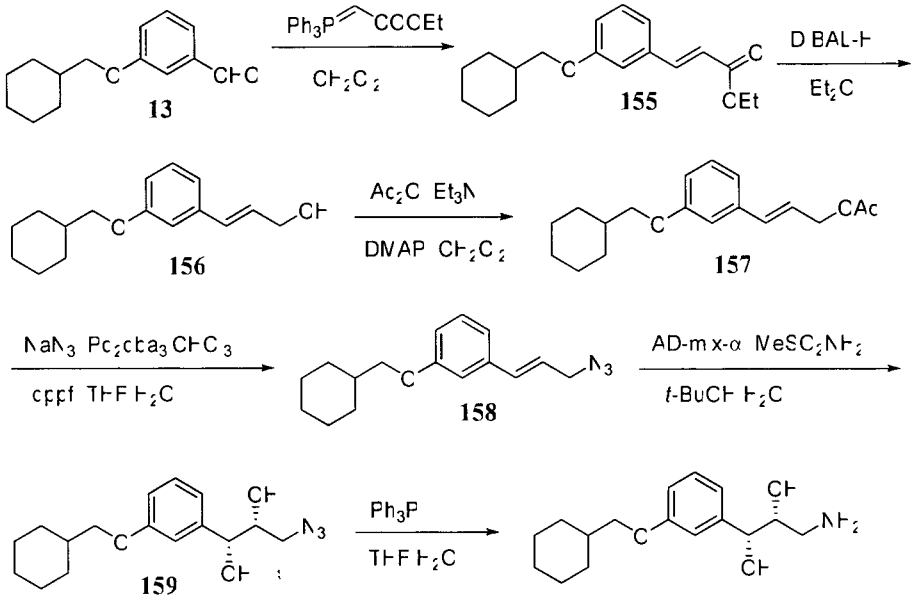
EJEMPLO 177

Preparación de (1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol



[001146] (1*R*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 49.

Esquema 49



[001147] **Etapa 1.** Se añadió (carbetoximetilen)trifenilfosforano (6,95 g, 20,0 mmol) se añadió bajo argón a una solución helada de aldehído **13** (3,88 g, 17,78 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se resuspendió en 10% de EtOAc/hexanos, se agitó durante 10 min y el precipitado formado se filtró. La concentración del filtrado era a presión reducida seguido de purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice, gradiente de 2% a 10% de EtOAc/hexanos) dio éster alílico **155** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (4,56 g, 89%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 6,94 (ddd, J = 1,0, 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,58-1,82 (m, 6H), 1,08-1,30 (m, 3H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

[001148] **Etapa 2.** Una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M/CH_2Cl_2, 35 mL) se añadió a una solución helada de éster **155** (4,52 g, 15,67 mmol) en éter dietílico (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y

luego la mezcla de reacción se dividió en HCl acuoso (1M, 80 mL) y éter. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. La concentración del filtrado a presión reducida dio alcohol **156** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (3,84 g, 99,5%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91-6,95 (m, 2H), 6,75 (ddd, J = 1,2, 2,2, 7,8 Hz, 1H), 6,45-6,51 (m, 1H), 6,35 (dt, J = 4,9, 16,0 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,08 (td, J = 1,8, 5,3 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H).

[001149] **Etapa 3**. La acetilación de alcohol **156** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **19** excepto en que la reacción se realizó en CH_2Cl_2 anhidro en presencia de una cantidad catalítica de DMAP, después de la cromatografía flash en columna (gradiente de 2% a 20% de EtOAc/hexanos) dio acetato de alilo **157** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1,947 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,80 (ddd, J = 1,2, 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,57-6,63 (m, 1H), 6,34 (dt, J = 6,1, 16,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 1,4, 6,3 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H).

[001150] **Etapa 4**. Una solución de acetato de alilo **157** (1,928 g, 6,69 mmol) en THF:H_2O (4:1, 50 mL) se desgasificó burbujeando argón durante 2 min. Se añadieron azida sódica (0,503 g, 7,74 mmol), dppf (0,1634 g, 0,295 mmol), $Pd_2dba_3{\cdot}CHCl_3$ (0,152 g, 0,147 mmol) a la mezcla de reacción que se desgasificó burbujeando argón durante 1 min y luego aplicando vacío/argón 3x. La mezcla de reacción se agitó bajo argón a +60 °C durante 6 h y luego a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc y salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La concentración al vacío seguida de purificación por cromatografía flash (gradiente de 2% a 10% de EtOAc/hexanos) dio azida de alilo **158** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (1,39 g, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 2H), 6,81 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,4 Hz, 1H),

6,60-6,66 (m, 1H), 6,37 (dt, *J* = 6,7, 15,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 1,2, 6,7 Hz, 2H), 3,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,95-1,08 (m, 2H).

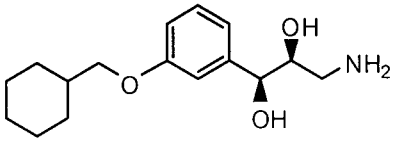
[001151] **Etapa 5**. Una mezcla de AD-mix-α (2,313 g), *t*-BuOH (8 mL) y agua (8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min tras lo cual se añadió $MeSO_2NH_2$ (0,156 g, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió azida de alilo **158** (0,44 g, 1,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 21 h. Se agregó $Na_2S_2O_3$ (2,6 g) y la mezcla se agitó durante otra hora mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla se dividió en EtOAc y salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. La concentración a presión reducida dio azidodiol **159** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,52 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,08 (ABd, *J* = 3,3, 12,7 Hz, 1H), 2,98 (ABd, *J* = 7,8, 12,5 Hz, 1H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

[001152] **Etapa 6**. Una mezcla de azidodiol **159** (0,52 g), trifenilfosfina (0,508 g, 1,94 mmol), THF (10 mL) y agua (0,5 mL) se calentó a 60 °C durante 3,5 h, a 40 °C durante 16 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se trató con hexano mientras se sonicaba para formar una suspensión de un precipitado blanco. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y el precipitado se recogió por filtración para dar el Ejemplo **177** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,248 g, 60% después de 2 etapas); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 1,0, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 4H), 1,13-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m,

2H); RP-HPLC (método 10) t_R = 6,28 min, 98,2% (AUC); ESI MS *m/z* 280,26 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 178

Preparación de (1*S*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol



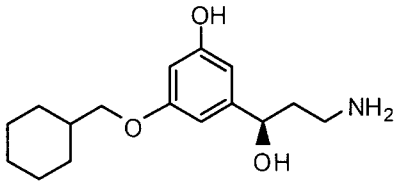
[001153] (1*S*,2*S*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol se preparó de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **177**.

[001154] **Etapa 1**. Se dihidroxiló azida de alilo **158** usando AD-mix-β para dar (1*S*,2*S*)-3-azido-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,58 g, cuant); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,08 (ABd, *J* = 3,3, 12,7 Hz, 1H), 2,98 (ABd, *J* = 7,8, 12,5 Hz, 1H), 1,58-1,81 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

[001155] **Etapa 2**. La reducción consecutiva y la hidrólisis de (1*S*,2*S*)-3-azido-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol con Ph_3P dio el Ejemplo **178** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,261 g, 63% después de 2 etapas); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 6,79 (ddd, *J* = 1,0, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,58-3,64 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,64-1,81 (m, 4H), 1,13-1,38 (m, 3H), 1,02-1,13 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159,6, 143,6, 129,0, 118,9, 113,6, 112,8, 76,5, 75,8, 73,3, 43,7, 38,0, 29,8, 26,5, 25,8; RP-HPLC (método 10) t_R = 6,27 min, 98,7% (AUC); ESI MS *m/z* 280,26 $[M + H]^+$.

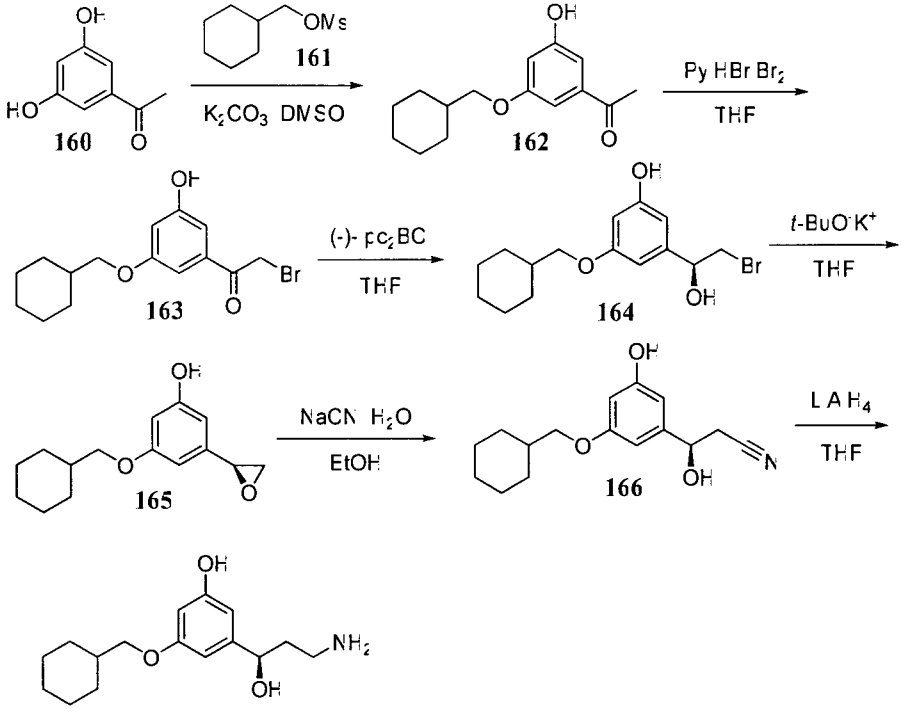
EJEMPLO 179

Preparación de (*R*)-3-(3-amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetoxi)fenol



[001156] (*R*)-3-(3-amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetoxi)fenol se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 50.

Esquema 50



[001157] **Etapa 1**: Una mezcla de fenol **160** (3,03 g, 19,9 mmol), mesilato **161** (1,91 g, 9,93 mmol) y K_2CO_3 (2,80 g, 20,3 mmol) en DMSO anhidro se calentó 2,5 h a +90 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió en agua y EtOAc:hexanos (1:1) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentró a presión reducida. La

purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% a 30% de EtOAc - hexanos) seguido de cristalización en hexanos dio monoalquilfenol **162** en forma de prismas blancos. Rendimiento (1,10 g, 45%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,15 Hz, 2H), 6,53 (t, J = 2,35 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,06-1,28 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

[001158] **Etapa 2**: La bromación de cetona **162** con tribromuro de piridinio según el método descrito en el Ejemplo **127** seguido de purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% a 20% de EtOAc - hexanos) dio bromuro **163** en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,805 g, 56%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05-7,07 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,63 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,76 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,65-1,88 (m, 6H), 1,12-1,34 (m, 3H), 0,98-1,10 (m, 2H).

[001159] **Etapa 3**: (-)-DIP-Cl (aproximadamente 1,6 M, 5 mL, 8 mmol) se añadió bajo argón a una solución agitada de bromocetona **163** (0,80 g, 2,45 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se dividió en NH_4Cl acuoso (25%) y THF. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% a 30% de EtOAc - hexanos) dio alcohol **164** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,605 g, 75%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1H), 6,35 (t, J = 2,35 Hz, 2H), 6,17 (t, J = 2,35 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,60 (dt, J = 4,5, 7,4 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 4,1, 10,2 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 7,4, 10,2 Hz, 1H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

[001160] **Etapa 4**: Se añadió solución de t-BuO-K+ (1 M/THF, 2,3 mL) bajo argón a una solución fría (0 °C) agitada de bromoalcohol **164** (0,60 g, 1,82 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min seguido de la adición de NH_4Cl acuoso (25%). Las capas se separaron, la capa acuosa se

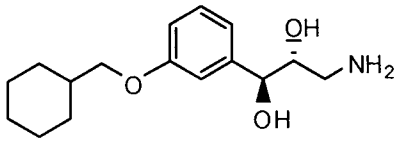
extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La concentración a presión reducida seguido de cromatografía flash (gradiente de 10% a 30% de EtOAc - hexanos) dio epóxido **165** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,354 g, 78%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 6,25-6,27 (m, 1H), 6,22-6,23 (m, 1H), 6,19-6,21 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 2,5, 4,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (dd, J = 4,3, 5,7 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 2,5, 5,5 Hz, 1H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

[001161] **Etapa 5**: Una mezcla de epóxido **165** (0,352 g, 1,42 mmol), NaCN (0,1075 g, 2,19 mmol) en EtOH:H_2O (5:3, 8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se dividió en salmuera y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% a 50% de EtOAc - hexanos) dio hidroxinitrilo **166** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,123 g, 31%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (br. s, 1H), 6,35-6,39 (m, 2H), 6,17 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 5,79 (br. s, 1H), 4,70 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,80 (ABd, J = 4,9, 16,6 Hz, 1H), 2,71 (ABd, J = 6,8, 16,8 Hz, 1H), 1,56-1,78 (m, 6H), 1,04-1,27 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

[001162] **Etapa 6**: La reducción con $LiAlH_4$ de hidroxinitrilo **166** según el método descrito en el Ejemplo **4**, seguido de purificación por cromatografía flash (gradiente de 40% a 100% de 20% de NH_3 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **179** en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,052 g, 42%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,39 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,37 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 6,21 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 5,5, 7,6 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,68-2,81 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 8H), 1,15-1,36 (m, 3H), 1,00-1,11 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 160,8, 158,6, 147,4, 105,1, 103,1, 100,5, 73,3, 72,3, 38,2, 37,9, 29,8, 26,5, 25,8; LC-MS (ESI+) 280,38 [M+H]+; RP-HPLC (método 10): 96,0 %, tR = 6,20 min.

EJEMPLO 180

Preparación de (1*S*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol



[001163] (1*S*,2*R*)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propano-1,2-diol se preparó de acuerdo con el método descrito más abajo.

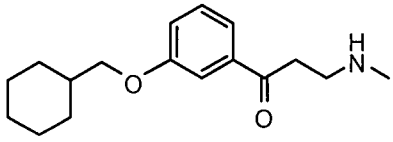
[001164] **Etapa 1**: A una mezcla fría (-20 °C) de tamices moleculares en polvo 4Å (2,81 g) y tetraisopropóxido de titanio (2,4 mL, 8,2 mmol) en $CH2Cl_2$ anhidro se añadió tartrato de L-(+)-diisopropilo (DIPT, 2,1 mL, 10,05 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 min y se añadió una solución de alcohol alílico **156** (1,99 g, 8,08 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro durante 5 min. Después de agitar la mezcla de reacción a -20 °C durante 20 min, se añadió solución de hidroperóxido de ter-butilo (5,0-6,0 M en nonano, 0,9 mL, aproximadamente 4,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 7,5 h, se mantuvo a - 20 °C durante la noche, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se agregó una solución acuosa de ácido L-tartárico (10%, 100 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera diluida, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice, gradiente de 5% a 30% de EtOAc/hexanos) dio una mezcla de (*S*)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)((*R*)-oxiran-2-il)metanol y DIPT (relación molar de 1:1,38) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (1,34 g); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,79 (ddd, J = 1,0, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,73

(d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,99 (ddd, J = 2,7, 3,9,6,65 Hz, 1H), 2,63-2,70 (m, 2H), 1,58-1,81 (m, 6H), 0,98-1,28 (m, 3H), 0,95-0,98 (m, 2H).

[001165] **Etapa 2:** Una solución de (S)-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)((*R*)-oxiran-2-il)metanol crudo (0,255 g, 0,972 mmol), hidróxido de amonio (aq, 25%, 3 mL) y NH_3/MeOH (7 N, 3 mL) se agitó en una botella a presión a temperatura ambiente durante 21 h, y luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en columna (gel de sílice, gradiente de 20% a 100% de NH_3 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **180** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,0836 g, 67%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,78 (ddd, J = 0,8, 2,5, 7,2 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 1H), 2,81 (ABd, J = 3,3, 13,1 Hz, 1H), 2,65 (ABd, J = 7,8, 13,1 Hz, 1H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,66-1,80 (m, 4H), 1,15-1,38 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 2H); RP-HPLC (método 10): 97,3 %, tR = 6,25 min.

EJEMPLO 181

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



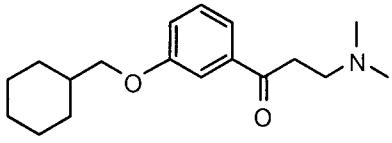
[001166] 1-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(metilamino)propan-1-ona se preparó de acuerdo con el método descrito más abajo.

[001167] Una mezcla de vinilcetona **101** (0,341 g, 1,40 mmol) y metilamina (2,0 M en THF, 1,0 mL) en EtOH absoluto se agitó en una botella a presión a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 20% a 100% de 20% de NH_3 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **181** en forma de un aceite anaranjado. Rendimiento (0,144 g, 38%). El Ejemplo **181** se disolvió en EtOAc y se añadió HCl/EtOH (7,4 M). El precipitado formado se trituró

con hexanos y se recogió por filtración para dar el Ejemplo **181** clorhidrato en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (ddd, J = 1,2, 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 1,8, 2,5 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,67-1,90 (m, 6H), 1,15-1,39 (m, 3H), 1,05-1,15 (m, 2H); RP-HPLC (método 10): 91,5 %, tR = 7,07 min.

EJEMPLO 182

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

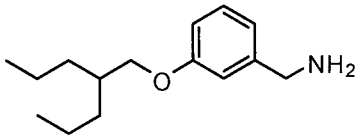


[001168] 1-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ona se preparó de acuerdo con el método descrito más abajo.

[001169] Una mezcla de vinilcetona **101** (0,4321 g, 1,77 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,242 g, 2,97 mmol) y trietilamina (0,5 mL, 3,59 mmol) en EtOH absoluto se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 5% a 500% de 20% de NH_3 de 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **182** en forma de un aceite de color anaranjado claro. Rendimiento (0,227 g, 44%). Ejemplo **182** se disolvió en EtOAc y se añadió HCl/EtOH (7,4 M). El precipitado formado se trituró con hexanos y se recogió por filtración para dar el Ejemplo **182** clorhidrato en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (ddd, *J* = 1,0, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,8, 2,5 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,5-3,61 (m, 4H), 2,94 (s, 6H), 1,67-1,91 (m, 6H), 1,17-1,39 (m, 3H), 1,05-1,15 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 197,1, 159,9, 137,3, 129,8, 120,4, 120,3, 113,3, 73,6, 53,3, 42,7, 37,9, 33,0, 29,7, 26,4, 25,8; RP-HPLC (método 10): 92,4 %, t_R = 7,18 min.

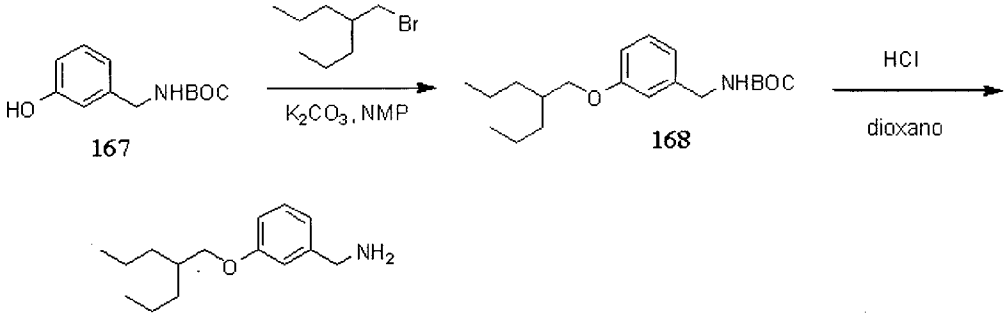
EJEMPLO 183

Preparación de (3-(2-propilpentiloxi)fenil)metanamina



[001170] (3-(2-Propilpentiloxi)fenil)metanamina se prepara según el método mostrado en el Esquema 51.

Esquema 51

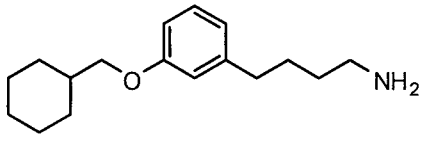


[001171] **Etapa 1:** El fenol **167** se alquila con 4-bromoheptano por medio del método usado para el Ejemplo **165** para dar éter **168.**

[001172] **Etapa 2:** El éter **168** se desprotege por medio del método usado para el Ejemplo **165** para dar el Ejemplo **183.**

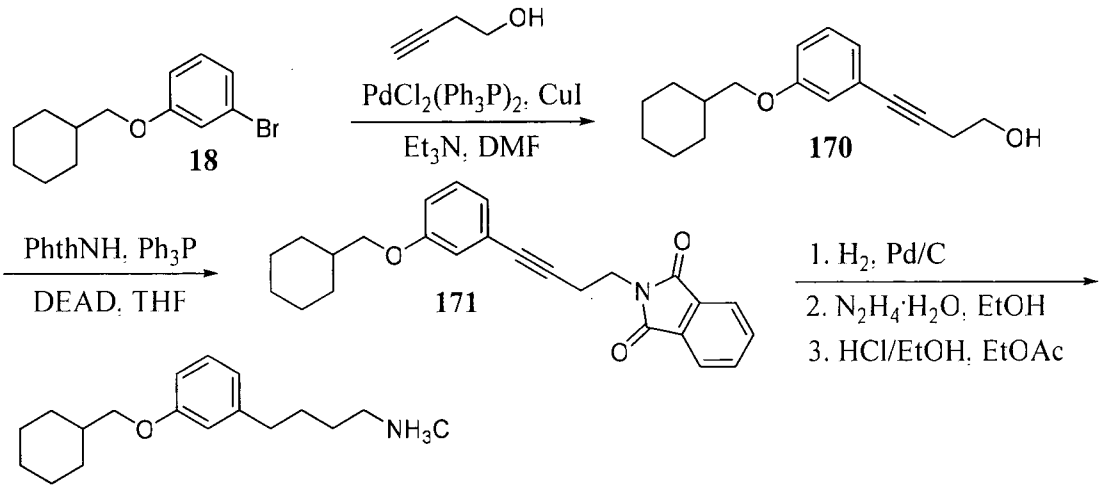
EJEMPLO 184

Preparación de 4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-amina



[001173] 4-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)butan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 52.

Esquema 52



[001174] Etapa 1: A una solución desgasificada de bromuro **18** (0,677 g, 2,52 mmol) y 3-butin-1-ol (0,270 g, 3,85 mmol) en trietilamina (5 mL) y se añadieron DMF (10 mL) $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,0702 g, 0,100 mmol), y CuI (0,0196 g, 0,103 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó bajo argón a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en columna (gradiente de 5 a 30% de EtOAc - hexanos) dio 4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-in-1-ol (**170**) en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,494 g, 76%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,22 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 3H), 4,85 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,51-3,58 (m, 2H), 2,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,59-1,80 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,92-1,05 (m, 2H).

[001175] Etapa 2: La condensación de Mitsunobu de alcohol **170** con ftalimida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **2** seguido de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 5% a 30% de EtOAc - hexanos) dio ftalimida **171** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,492 g, 67%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80-7,91 (m, 4H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (ddd, J = 0,8, 2,5, 8,4 Hz, 1H), 6,78 (dt, J = 1,0, 7,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 1,6, 2,5 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,67 (d, J = 6,5 Hz,

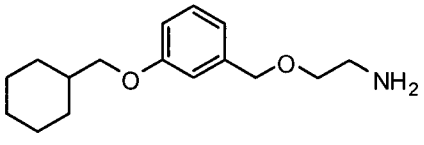
2H), 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,57-1,78 (m, 6H), 1,07-1,27 (m, 3H), 0,93-1,04 (m, 2H).

[001176] Etapa 3: La hidrogenación de alquino **171** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** seguido de filtración a través de Celite y concentración a presión reducida dio 2-(4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butil)isoindolin-1,3-diona en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,236 g, 97%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77-7,86 (m, 4H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,64-6,72 (m, 3H), 3,69 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,50-1,79 (m, 10H), 1,07-1,28 (m, 3H), 0,91-1,04 (m, 2H).

[001177] Etapa 4: La desprotección de 2-(4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)butil)isoindolin-1,3-diona de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **196** dio el Ejemplo **184** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,0896 g, 50%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,67-6,78 (m, 3H), 3,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,59-1,90 (m, 10H), 1,15-1,37 (m, 3H), 1,01-1,13 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159,7, 143,2, 129,2, 120,5, 114,7, 111,7, 73,2, 39,5, 38,0, 35,0, 29,8, 27,9, 26,9, 26,5, 25,8; RP-HPLC (método 2), t_R = 7,40 min, 97,4% (AUC).

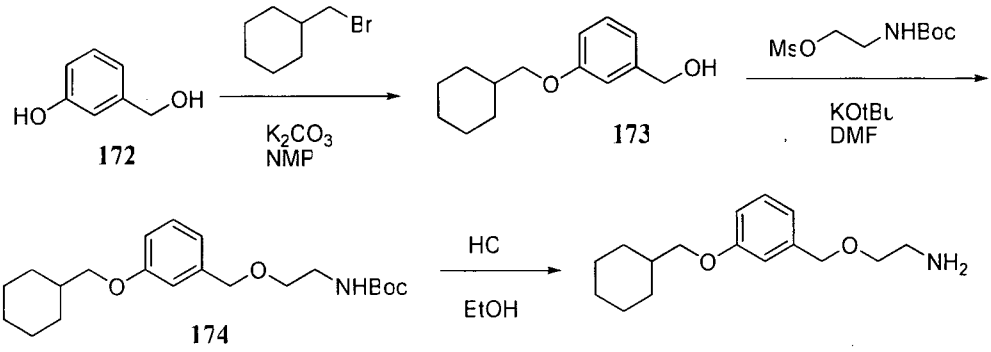
EJEMPLO 185

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



[001178] 2-(3-(Ciclohexilmetoxi)benciloxi)etanamina se prepara según el método mostrado en el Esquema 53.

Esquema 53



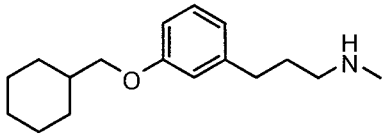
[001179] **Etapa 1**: La alquilación de 3-hidroxialcohol bencílico (**172**) con bromometilciclohexano de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **165** da el alcohol **173**.

[001180] **Etapa 2**: La alquilación de alcohol **173** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **154** da el éter **174**.

[001181] **Etapa 3**: La desprotección de éter **174** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** da el Ejemplo **185**.

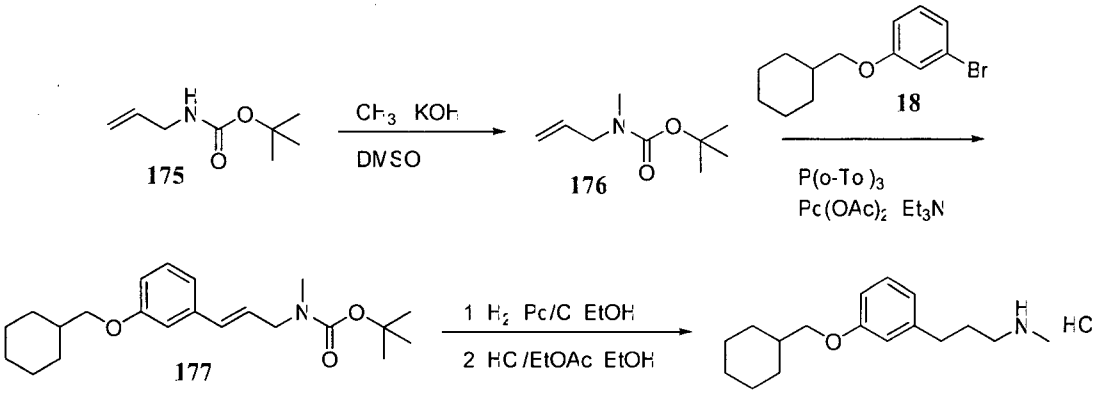
EJEMPLO 186

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-*N*-metilpropan-1-amina



[001182] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-*N*-metilpropan-1-amina se prepara según el método mostrado en el Esquema 54.

Esquema 54



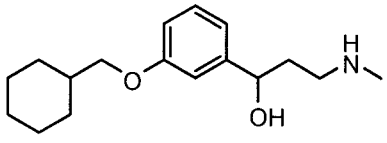
[001183] **Etapa 1:** Una mezcla de carbamato de alilamina **175** (1,926 g, 12,2 mmol), KOH en polvo (0,734 g, 13,1 mmol) en DMSO anhidro (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Luego se añadió una solución de yoduro de metilo (2,276 g, 16,03 mmol) en DMSO (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 h. Se agregó NH_4Cl acuoso (25%, 100 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (3x70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar *N*-metilcarbamato **176** en forma de un líquido amarillento claro con un punto de ebullición bajo. Rendimiento (1,595 g, 76%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,74 (ddt, *J* = 16,8, 10,6, 5,7 Hz, 1H), 5,06-5,13 (m, 2H), 3,79 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

[001184] **Etapa 2:** El acoplamiento de Heck de carbamato **176** y bromuro **18** se lleva a cabo por medio del método descrito en el Ejemplo **10** para dar alqueno **177**.

[001185] Etapa **3:** La hidrogenación de alqueno **177** se lleva a cabo por medio del método usado par ael Ejemplo **1** seguido de la desprotección de Boc por medio del método descrito en el Ejemplo **5** para dar el Ejemplo **186** clorhidrato.

EJEMPLO 187

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



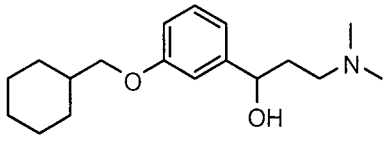
[001186] 1-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **173**.

[001187] La reducción quiral del Ejemplo **181** seguido de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 20% a 100% de 20% de NH_3 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo **187** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,0335 g, 29%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 6,76

(ddd, J = 0,8, 2,5, 8,2 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 5,5, 7,6 Hz, 1H), 3,75 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,56-2,70 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 4H), 1,65-1,80 (m, 4H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 2H); RP-HPLC (método 10): 98,9 %, tR = 6,68 min.

EJEMPLO 188

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

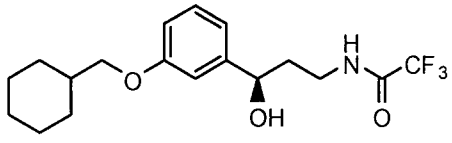


[001188] 1-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-(dimetilamino)propan-1-ol se prepara de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **187**.

[001189] La reducción quiral del Ejemplo **182** seguido de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 20% a 100% de NH_3 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) da el Ejemplo **188**.

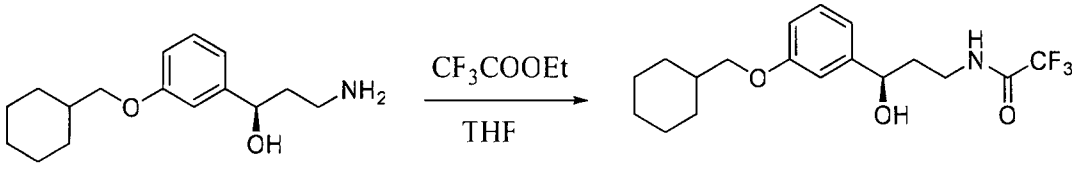
EJEMPLO 189

Preparación de (*R*)-*N*-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida



[001190] (*R*)-*N*-(3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 55.

Esquema 55

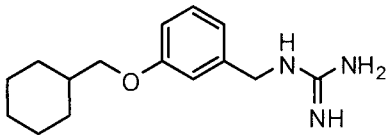


[001191] El trifluoroacetato de etilo (0,3 mL, 2,52 mmol) se añadió a una solución de Ejemplo **28** (0,3016 g, 1,145 mmol) en

CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró a presión reducida para dar el Ejemplo **189** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,346 g, 84%): ^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ 9,31 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,74 (ddd, *J* = 1,2, 2,3, 8,2 Hz, 1H), 5,27 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,494,55 (m, 1H), 3,72 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,22 (q, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,59-1,81 (m, 8H), 1,09-1,28 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

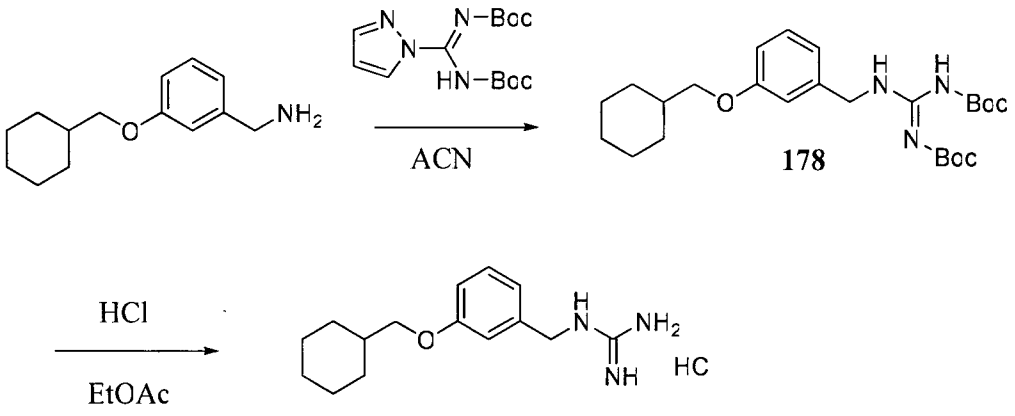
EJEMPLO 190

Preparación de 1-(3-(ciclohexilmetoxi)bencil)guanidina



[001192] 1-(3-(Ciclohexilmetoxi)bencil)guanidina se preparó según el método mostrado en el Esquema 56.

Esquema 56



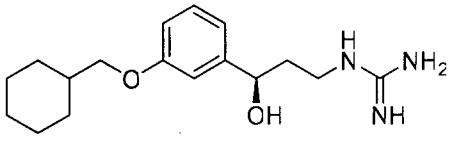
[001193] **Etapa 1:** Una solución de *N*, *N'*-bis(ter-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxamidina (0,71 g, 2,28 mmol) y (3-(ciclohexilmetoxi)fenil)metanamina (0,50 g, 2,28 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se agitó a 50 °C durante 18 h bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se formó un sólido blanco, se recogió por filtración, y se secó al vacío para dar (ter-butoxicarbonilamino)(3-(ciclohexilmetoxi)bencilamino)metilencarbamato de (Z)-ter-butilo. Rendimiento (400 mg, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

11,47 (s, 1H), 8,61 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,77-6,86 (m, 3H), 4,44 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (s, 9H), 0,95-1,25 (m, 5H).

[001194] **Etapa 2**: La desprotección Boc de (ter-butoxicarbonilamino)(3-(ciclohexilmetoxi)bencilamino)metilencarbamato de (Z)-ter-butilo se realizó por medio del método descrito en el Ejemplo **5** para dar el Ejemplo **190** clorhidrato. Rendimiento (140 mg, 95%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,90-7,50 (m, 4H), 6,80-6,84 (m, 3H), 4,30 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,60-1,80 (m, 6H), 0,95-1,30 (m, 5H).

EJEMPLO 191

Preparación de (*R*)-1-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)guanidina



[001195] (*R*)-1-(3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropil)guanidina se prepara de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **190**.

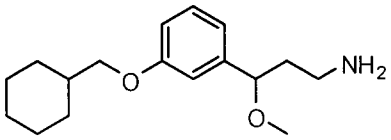
[001196] **Etapa 1**: Una solución de *N*, *N'*-bis(ter-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboxamidina y el Ejemplo **28** en acetonitrilo se mezcla hasta no observar más el Ejemplo **28** por TLC. La mezcla se concentró a presión reducida y se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de EtOAc-hexanos) da (ter-butoxicarbonilamino)(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilamino)metilencarbamato de (*R*,*E*)-ter-butilo.

[001197] **Etapa 2**: La desprotección Boc de (ter-butoxicarbonilamino)(3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-3-hidroxipropilamino)metilencarbamato de (*R*,*E*)-ter-butilo se

realiza por medio del método descrito en el Ejemplo **5** para dar el Ejemplo **191** clorhidrato.

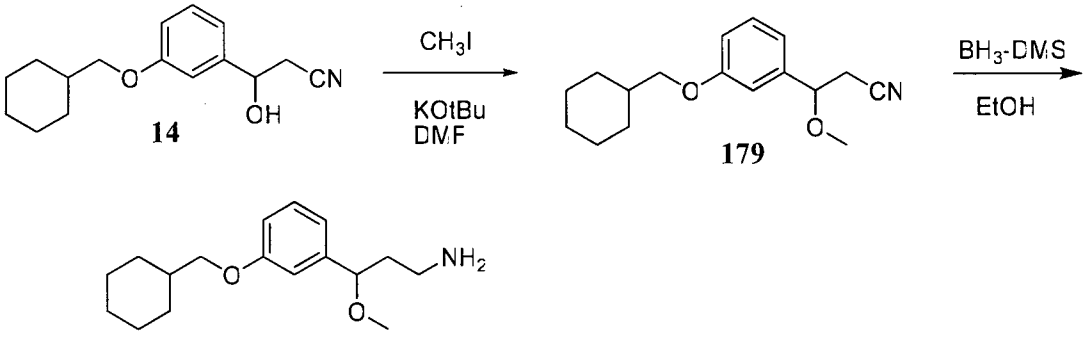
EJEMPLO 192

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



[001198] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-metoxipropan-1-amina se prepara según el método mostrado en el Esquema 57.

Esquema 57

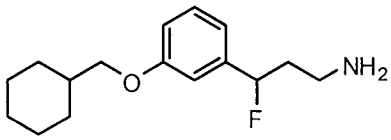


[001199] **Etapa 1:** La alquilación de alcohol **14** se lleva a cabo por medio del método usado para el Ejemplo **154** para dar nitrilo **179.**

[001200] **Etapa 2:** La reducción del nitrilo **179** se realiza por medio del método usado para el Ejemplo **171** para dar el Ejemplo **192.**

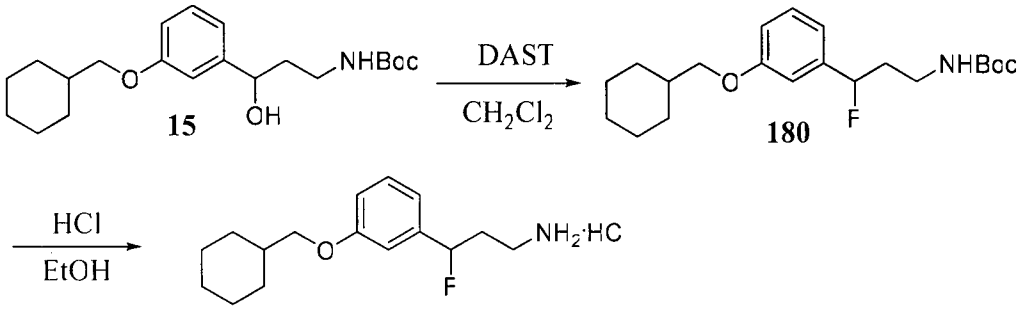
EJEMPLO 193

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



[001201] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-3-fluoropropan-1-amina se preparó de acuerdo con el método mostrado en el esquema 58.

Esquema 58

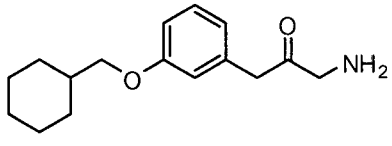


[001202] **Etapa 1.** Se agregó trifluoruro de dimetilaminoazufre (DAST, 0,15 mL, 1,145 mmol) bajo atmósfera de argón a una solución enfriada (-78 °C) de alcohol **15** (0,4086 g, 1,124 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con hexanos/EtOAc y el precipitado formado se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar fluoruro **180** que se usó sin purificación.

[001203] **Etapa 2.** Una solución de EtOAc de fluoruro **180** se trató con HCl/EtOH y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, seguido de concentración a presión reducida. La purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% a 50% de EtOAc - hexanos) dio el Ejemplo **193** en forma de un aceite incoloro. Rendimiento (0,0784 g, 23%): ^{1}H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 3H), 5,50 (ddd, *J* = 4,3, 8,6, 47,9 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,70-2,82 (m, 2H), 1,66-2,14 (m, 8H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H); ^{19}F RMN (CD_3OD, 376 MHz) δ -178,7 (ddd, *J* = 16,7, 31,0, 47,7 Hz); RP-HPLC (método 2) t_R = 6,94 min, 96,5% (AUC).

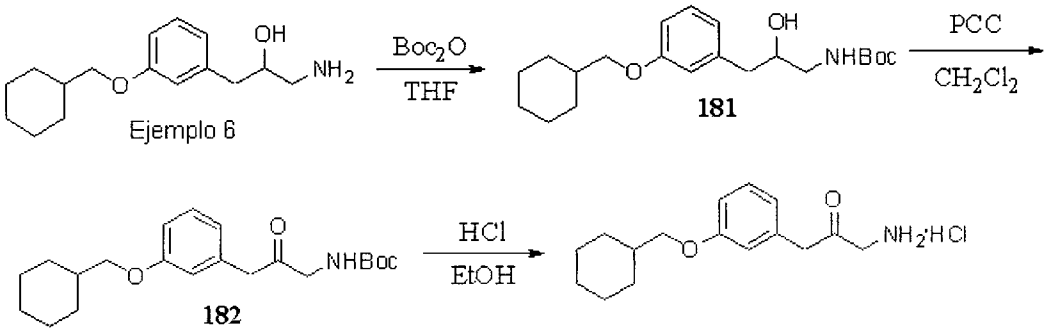
EJEMPLO 194

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



[001204] 1-amino-3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-2-ona se prepara según el método mostrado en el Esquema 59.

Esquema 59



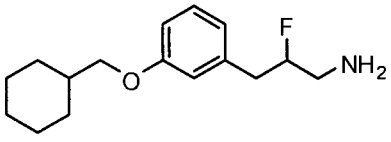
[001205] **Etapa 1**: El Ejemplo **6** se protege con Boc_2O de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** para dar carbamato **181**.

[001206] **Etapa 2**: La oxidación de PCC de alcohol **181** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** da la cetona **182**.

[001207] **Etapa 3**: La desprotección de cetona **182** de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** da el Ejemplo **194** clorhidrato.

EJEMPLO 195

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-fluoropropan-1-amina



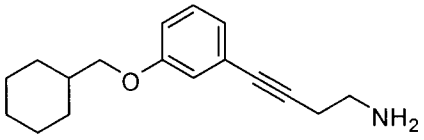
[001208] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)-2-fluoropropan-1-amina se prepara de acuerdo con el método usado para el Ejemplo **193**.

[001209] **Etapa 1.** 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-hidroxipropilcarbamato de ter-butilo y DAST se hacen reaccionar juntos para dar 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-fluoropropilcarbamato de ter-butilo.

[001210] **Etapa 2.** La desprotección de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)-2-fluoropropilcarbamato de ter-butilo da el Ejemplo **193** clorhidrato.

EJEMPLO 196

Preparación de 4-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-in-1-amina

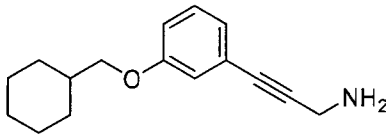


[001211] 4-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)but-3-in-1-amina se preparó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1**.

[001212] La desprotección de ftalimida **171** se realizó de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **1** excepto en que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 24 h. Después de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 10% a 50% de 10% de NH_3 7 N/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2) dio el Ejemplo 196 en forma de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en una pequeña cantidad de EtOAc, y se añadió HCl/EtOH (7,4 M, 0,1 mL). El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con EtOAc y hexanos, y se secó al vacío durante la noche para dar el Ejemplo 196 clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,100 g, 55%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 2H), 6,88 (ddd, J = 0,98, 2,5, 8,4 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,65-1,88 (m, 6H), 1,15-1,37 (m, 3H), 1,01-1,13 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159,4, 129,3, 123,9, 123,75, 117,4, 114,9, 83,2, 83,1, 73,4, 38,4, 37,9, 29,7, 26,4, 25,8, 17,8; RP-HPLC (método 2), t_R = 7,25 min, 98,8% (AUC).

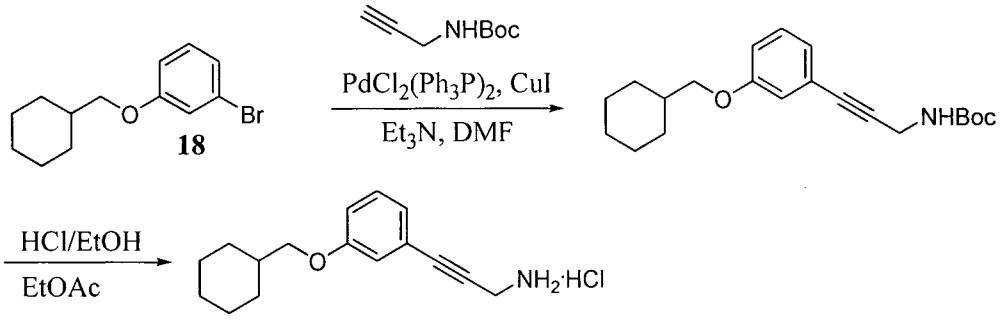
EJEMPLO 197

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)prop-2-in-1-amina



[001213] 3-(3-(Ciclohexilmetoxi)fenil)prop-2-in-1-amina se preparó tal como se muestra en el Esquema 57.

Esquema 57

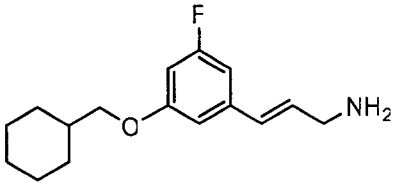


[001214] **Etapa 1**: El acoplamiento de Sonogashira entre bromuro **18** y prop-2-inilcarbamato de ter-butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **196** seguido de la purificación por cromatografía flash (gradiente de 5% a 30% de EtOAc - hexanos) dio 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)prop-2-inilcarbamato de ter-butilo en forma de un aceite amarillo. Rendimiento (0,325 g, 49%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (br.t, 1H), 7,22 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,86-6,94 (m, 3H), 3,94 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,58-1,80 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H).

[001215] **Etapa 2**: La desprotección de 3-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)prop-2-inilcarbamato de ter-butilo de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **5** dio el Ejemplo **197** clorhidrato en forma de un sólido blanco. Rendimiento (0,1655 g, 63%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,25 (dt, J = 0,6, 8,2 Hz, 1H), 7,01 (dt, J = 1,0, 7,4 Hz, 1H), 6,92-6,98 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,75 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,68-1,89 (m, 6H), 1,15-1,38 (m, 3H), 1,10-1,14 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159,5, 129,6, 123,8, 122,5, 117,4, 115,8, 86,6, 79,8, 73,4, 37,8, 29,7, 29,6, 26,4, 25,7; RP-HPLC (método 2), t_R = 7,25 min, 98,8% (AUC), LC-MS m/z 244,31 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 198

Preparación de (E)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)prop-2-en-1-amina



[001216] (E)-3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)prop-2-en-1-amina se preparó según el método descrito en el Ejemplo **10**.

[001217] **Etapa 1**: La desprotección de *(E)*-N-(3-(3-(ciclohexilmetoxi)-5-fluorofenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida de acuerdo con el método usado en el Ejemplo **10** dio el Ejemplo **198** en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,10 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,68-6,74 (m, 2H), 6,44-6,52 (m, 2H), 6,34 (dt, *J* = 16,0, 6,0 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,66-1,80 (m, 6H), 1,16-1,38 (m, 3H), 1,02-1,14 (m, 2H).

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

EJEMPLO 199

Ensayo de inhibición de isomerasa in vitro

[001218] Se determinó la capacidad de los compuestos descritos en la presente de inhibir la isomerasa de ciclo visual.

[001219] Las reacciones de inhibición de la isomerasa se realizaron esencialmente tal como se describió (Stecher *et al.*, *J. Biol. Chem.* 274:8577-85 (1999); ver también Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162-67 (2005)). Las membranas microsomales epiteliales de pigmento de retina bovina (RPE) fueron la fuente de una isomerasa de ciclo visual.

Preparación de la membrana microsomal RPE

[001220] Se prepararon extractos de membrana microsomal RPE de bovinos de acuerdo con los métodos descritos (Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162-67 (2005)) y se conservaron a -80° C. Se descongelaron extractos microsomales de RPE crudos en un baño de agua a 37° C, y luego se colocaron de inmediato sobre hielo. Se colocaron 50 ml de microsomas de RPE crudos en un homogeneizador de vidrio y Teflón de 50 ml (Fisher Scientific, catálogo N.° 0841416M) sobre hielo, se pulverizaron con un torno DeWalt manual, y se homogeneizó diez veces arriba y abajo en hielo a máxima velocidad. Este proceso se repitió hasta homogeneizar la solución microsomal de RPE cruda. El homogenato se sometió luego a centrifugación (50,2 Ti rotor (Beckman, Fullerton, CA), 13,000 RPM; 15360 Rcf) durante 15 minutos a 4°

C. El sobrenadante se recogió y se sometió a centrifugación a 42.000 RPM (160,000 Rcf; rotor de 50,2 Ti) durante 1 hora a 4° C. El sobrenadante se eliminó, y los pellets se suspendieron en 12 ml (volumen final) de buffer frío 10 mM de MOPS, pH 7,0. Las membranas de RPE resuspendidas en alícuotas de 5 ml se homogeneizaron en un homogeneizador vidrio-vidrio (Fisher Scientific, catálogo N.° K885500-0021) hasta alta homogenicidad. Se cuantificó la concentración de proteínas usando el ensayo de proteínas BCA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Pierce, Rockford, IL). Las preparaciones de RPE homogeneizadas se almacenaron a -80° C.

Aislamiento de proteína de unión de retinaldehído celular apo humano (CRALBP)

[001221] Se clonó proteína de unión a retinaldehído celular apo humano recombinante (CRALBP) y se expresión de acuerdo con métodos biológicos moleculares estándar (ver Crabb et al., *Protein Science* 7:746-57 (1998); Crabb et al., *J. Biol. Chem.* 263:18688-92 (1988)). Brevemente, se preparó ARN total de células confluentes ARPE19 (American Type Culture Collection, Manassas, VA), se sintetizó cADN usando un cebador oligo$(dT)_{12-18}$, y luego se amplificó el ADN que codifica CRALBP por medio de dos reacciones de polimerasa en cadena secuenciales (ver Crabb et al., *J. Biol. Chem.* 263:18688-92 (1988); Intres, et al., *J. Biol. Chem.* 269:25411-18 (1994); GenBank Accession N.° L34219.1). El producto de PCR se subclonó en el vector pTrcHis2-TOPO TA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Invitrogen Inc., Carlsbad, CA; catálogo N.° K4400-01), y luego la secuencia se confirmó de acuerdo con técnicas de secuenciación de nucleótidos estándar. Se expresó CRALBP humano recombinante con rótulo 6xHis en células de E. coli químicamente competentes con One Shot TOP 10 (Invitrogen), y el polipéptido recombinante se aisló de lisados celulares de E. *coli* por medio de cromatografía por afinidad de níquel usando columnas de níquel (Ni) Sepharose XK16-20 para HPLC (Amersham Bioscience, Pittsburgh, PA; catálogo N.° 17-5268-02). CRALBP humano

purificado con rótulo 6xHis se dializó contra 10 mM de bis-tris-Propano (BTP) y se analizó con SDS-PAGE. El peso molecular del CRALBP humano recombinante era de aproximadamente 39 kDal.

Ensayo de isomerasa

[001222] Los compuestos revelados en la presente los compuestos de control se reconstituyeron en etanol hasta 0,1 M. Se prepararon diluciones seriales 10 x (10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6} M) en etanol de cada compuesto para análisis en el ensayo de isomerasa.

[001223] El ensayo de isomerasa se realizó en 10 mM de buffer de bis-tris-propano (BTP), pH 7,5, 0,5% de BSA (diluido en buffer de BTP), 1 mM de pirofosfato de sodio, 20 µM de all-trans retinol (en etanol), y 6 µM de apo-CRALBP. Los compuestos de ensayo (2 µl) (dilución final 1/15 de soluciones madre seriales de dilución) a la mezcla de reacción anterior a los que se añadieron microsomas de RPE. El mismo volumen de etanol se añadió a la reacción de control (ausencia del compuesto de ensayo). Luego se añadieron microsomas de RPE de bovinos (9 µl) (ver con anterioridad), y las mezclas se transfirieron a 37° C para iniciar la reacción (volumen total = 150 µl). Las reacciones se detuvieron después de 30 minutos por adición de metanol (300 µl). Se añadió heptano (300 µl) y se mezcló en la mezcla de reacción por pipeteo. El retinoide se extrajo por agitación de las mezclas de reacción, seguido de centrifugación en una microcentrífuga. La fase orgánica La fase orgánica superior se transfirió a viales de HPLC y luego se analizó por HPLC usando un sistema Agilent 1100 HPLC con columna en fase normal: SILICA (Agilent Technologies, dp 5µ, 4,6 mm X, 25CM; el método de corrida tenía una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; volumen de inyección 100 µl). Los componentes solventes eran 20% de isopropanol al 2% en EtOAc y 80% de hexano al 100%.

[001224] El área debajo de la curva A_{318} nm representaba el pico de 11-cis retinol, que se calculó por medio del software de Agilent Chemstation y se registró manualmente. Los valores de IC_{50} (la concentración del compuesto que da una inhibición del

50% de la formación de 11-cis retinol in vitro) se calcularon usando el software GraphPad Prism® 4 Software (Irvine, CA). Todos los ensayos se realizaron por duplicado. El valor de IC_{50} para el compuesto 28 se indica en la Figura 4.

[001225] El efecto dependiente de la concentración de los compuestos descritos en la presente sobre la reacción de isomerización del retinol también se evaluó con un sistema enzimático humano recombinante. En particular, el ensayo de isomerasa humana in vitro se realizó esencialmente como en Golczak et al. 2005, PNAS 102: 8162-8167, ref. 3). Un homogenato de clon celular HEK293 que expresa RPE65 y LRAT recombinante humano fueron la fuente de las enzimas visuales, y all-trans-retinol exógeno (aproximadamente 20 µM) se usó como sustrato. Se añadió CRALBP recombinante humano (aproximadamente 80 ug/mL) para mejorar la formación de 11cis-retinal. La mezcla de reacción en base al buffer de 200 µL de Bis-Tris fosfato (10 mM, pH 7,2) también contiene 0,5% de BSA, y 1 mM de NaPPi. En este ensayo, la reacción se llevó a cabo a 37 °C por duplicado durante una hora y se terminó por adición de 300 µL de metanol. La cantidad de producto de reacción, 11-cis-retinol, se midió por análisis de HPLC seguido de la extracción de heptano de la mezcla de reacción. Las unidades de área pico (PAUs) correspondientes a 11cis-retinol en los cromatogramas de HPLC se registraron y se analizaron las curvas dependientes de la concentración por GraphPad Prism para los valores de IC_{50}. La capacidad de los numerosos compuestos descritos en la presente para inhibir la reacción de isomerización se cuantifica y se determina el respectivo valor de IC_50. Las Tablas 9A y 9B que siguen resumen los valores de IC_50 de los diversos compuestos descritos en la presente por cualquiera de los dos métodos anteriores.

TABLA 9A Datos de inhibición humana *in vitro*

IC_{50} (µM)	**Compuesto/número de Ejemplo**
≤ 0,01 µM	4, 13, 15, 17, 28, 30, 34, 35, 45, 48, 55, 56, 72, 74, 87, 88, 169, 171, 172, 175, 176
>0,01 µM - ≤ 0,1 µM	1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 16, 20, 25, 29, 32, 36, 37, 46, 47, 49, 54, 66, 67, 68, 69, 71, 73, 75, 81, 83, 90, 92, 93, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 114, 115, 123, 130, 131,147, 148, 154, 158, 161, 163, 166, 170, 173, 174, 178, 179, 180, 187, 193, 197
>0,1 µM - ≤ 1 µM	8, 11, 14, 18, 26, 31, 33, 38, 41, 44, 50, 51, 52, 53, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 70, 78, 80, 82, 84, 85, 86, 89, 91, 94, 96, 99, 101, 102, 122, 124, 125, 126, 127, 129, 135, 139, 140, 143, 150, 151, 152, 153, 156, 157, 162, 164, 165, 167, 168, 177, 181, 198
>1 µM - ≤ 10 µM	40, 42, 76, 77, 79, 95, 98, 100, 109, 113, 128, 133, 134, 136, 137, 138, 142, 144, 145, 146, 149, 159, 160, 184, 190, 196
>10 µM	170, 182
Actividad no detectable	119, 120, 121, 141

TABLA 9B Datos de inhibición bovina *in vitro*

IC_{50} (µM)	**Compuesto/número de Ejemplo**
≤ 1 µM	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 28, 29
>1 µM - ≤ 10 µM	8, 18, 19

EJEMPLO 200

Ensayo de isomerasa murina in vivo

[001226] La capacidad de compuestos descritos en la presente para inhibir la isomerasa se determinó pr medio de un ensayo de isomerasa murina *in vivo*. Se conoce una breve exposición del ojo

a luz intensa ("fotoblanqueo" del pigmento visual o simplemente "blanqueo") para foroisomerizar casi todo el 11-*cis*-retinal en la retina. La recuperación de 11-*cis*-retinal después del blanqueo se puede usar para estimar la actividad de la isomerasa *in vivo*. La recuperación retardada, tal como se representa por medio de niveles bajos de oxima 11-cis-retinal, indica la inhibiciónb de la reacción de isomerización. Los procedimientos se realizaron esencialmente tal como describieron Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162-67 (2005). Ver también Deigner et al., *Science*, 244: 968-71 (1989); Gollapalli et al., *Biochim Biophys Acta.* 1651: 93-101 (2003); Parish, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 14609-13 (1998); Radu, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 5928-33 (2004).

[001227] Se cebaron ratones machos (albinos) adaptados a la oscuridad de seis semanas de edad CD-1 por vía oral con el compuesto (0,03 - 3 mg/kg) disueltos en 100 µl de aceite de maíz con 10% de etanol (cinco animales por grupo). Se cebaron ratones con el compuesto del Ejemplo 4 (3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol) (mencionado como compuesto 4). Después de 2-24 horas en la oscuridad, se expusieron los ratones a fotoblanqueo de 5.000 lux de luz blanca durante 10 minutos. Los ratones se dejaron recuperar durante 2 horas en la oscuridad. Los animales se sacrificaron luego por medio de inhalación de dióxido de carbono. Los retinoides se extrajeron del ojo y se avaluó la regeneración de 11-*cis*-retinal en diversos intervalos.

Extracción del retinoide ocular

[001228] Todas las etapas se realizaron en la oscuridad con mínima iluminación con luz roja (luces bajas en ambientes oscuros y luces de flash con filtro rojo para iluminación con spots de ser necesario) (ver, por ejemplo, Maeda *et al.*, J. *Neurochem* 85:944-956, 2003; Van Hooser *et al.*, *J Biol Chem* 277:19173-82, 2002). Después, los ratones se sacrificaron, los ojos se eliminaron de inmediato y se colocaron en nitrógeno líquido para almacenar.

[001229] Los ojos se colocaron en 500 µL de buffer bis-tris propano (10 mM, pH ~7,3) y 20 µL de hidroxilamina 0,8 M (pH ~7,3). Los ojos se cortaron en pequeños trozos con pequeñas tijeras para iris y luego se homogeneizaron con cuidado a 30000 rpm con un homogeneizador mecánico (Polytron PT 1300 D) en el tubo hasta que no quedó más tejido visible. Se añadieron 500 µL de metanol y 500 µL de heptano a cada tubo. Los tubos se unieron con un vórtex, de modo que los contenidos se mezclaron con cuidado durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó de la fase acuosa por centrifugación durante 10 min a 13K rpm, 4 °C. Se eliminaron 240 µL de la solución de la capa superior (fase orgánica) y se transfirieron para limpiar 300 µl de insertos de vidrio en viales de HPLC usando pipeta de vidrio y los viales se sellaron.

[001230] Las muestras se analizaron en un sistema Agilent 1100 HPLC con columna de fase normal: SILICA (Beckman Coutlier, dp 5 µm, 4,6 mM x 250 mM). El método de corrida tiene una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; componentes de solvente son 15% de solvente 1 (1% de isopropanol en acetato de etilo), y 85% de solvente 2 (100% de hexanos). El volumen de carga para cada muestra es de 100 µl; la longitud de onda de detección es de 360 nm. El área debajo de la curva para la oxima 11-cis retinal se calculó por medio del software Agilent Chemstation y se registró manualmente. El procesamiento de datos se realizó usando software Prizm.

[001231] Se sacrificaron ratones de control positivos (no se administró compuesto) completamente adaptados a la oscuridad y se analizaron los retinoides oculares. Se sacrificaron ratones de control fotoblanqueados (no se administró compuesto) y se aislaron los retinoides y se analizaron de inmediato después del fototratamiento.

[001232] La actividad inhibidora de isomerasa en función del tiempo del compuesto 4 se presenta en la Figura 1. La actividad inhibidora de isomerasa en función de la concentración del compuesto 4 se presenta en la Figura 2. El ED_{50} estimado (dosis

del compuesto que da 50% de inhibición de recuperación de 11-cis retinal (oxima)) calculado era de 0,32 mg/kg para el compuesto 4.

[001233] Un experimento adicional se realizó para determinar el ED_{50} del compuesto 4 cuando se administró a animales diariamente durante una semana. El compuesto 4 se administró a cinco grupos de ratones en dosis de entre 0,015 y 4 mg/kg por cebo oral una vez por vía. Después de la última dosis el día 7, los ratones se alojaron durante 4 horas en la oscuridad y luego se fotoblanquearon por exposición de los animales a 5.000 lux de luz blanca durante 10 minutos. Se dejó recuperar a los ratones durante 2 horas en la oscuridad. Los animales luego se sacrificaron por inhalación de dióxido de carbono. Los retinoides se extrajeron del ojo y se evaluó la regeneración de 11-*cis*-retinal. Los datos se presentan en la Figura 3.

[001234] Se realizó un estudio con paso del tiempo para determinar la actividad inhibidora de isomerasa del compuesto del Ejemplo 28 (compuesto 28). Ratones machos Balb/c (4/grupo) recibieron 0,3 mg de compuesto 28-HCl (en agua) por kg de peso corporal por vía oral, por cebo. Los animales luego se "fotoblanquearon" (5000 Lux de luz blanca durante 10 minutos) a 2, 4, 8, 16 y 24 horas después de la dosificación, y retornaron a la oscuridad para permitir la recuperación del contenido de 11-*cis*-retinal de los ojos. Los ratones fueron sacrificados 2 horas después del blanqueo, los ojos se enuclearon y se analizó el contenido de retinoide por medio de HPLC.

[001235] Se observó un efecto total a las 4 horas después de la administración del compuesto 28. Los ratones de control de recuperación (tratados sólo con vehículo) se trataron con luz y se dejaron recuperar durante 2 horas en la oscuridad antes de sacrificarlos y analizarlos. Los ratones de control de la luz (sólo tratados con vehículo) se sacrificaron para análisis inmediatamente después del fotoblanqueo. Los resultados se presentan en la Figura 5. Se logró el efecto máximo a aproximadamente las 4 horas después del cebo oral con el

compuesto 28. La recuperación se inhibió sustancialmente en todos los puntos temporales posteriores, volviendo a la normalidad a las 24 horas. El punto temporal de 4 horas se seleccionó para evaluaciones en posteriores estudios.

[001236] Se realizó un estudio de inhibición de isomerasa de respuesta a la dosis *in vivo* con el compuesto 28. Se dosificaron por vía oral ratones machos Balb/c (8/grupo) con 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg de compuesto 28-HCl en agua estéril como solución, y se fotoblanquearon 4 horas después de la dosificación. Se realizaron análisis de recuperación y retinoides tal como se describió con anterioridad. Los ratones de control en oscuridad se trataron solamente con vehículo, se sacrificaron los ratones completamente adaptados a la oscuridad sin fototratamiento y se analizaron. Los ratones de control de recuperación y los ratones de control de luz estaban como en la fase inicial. Los resultados se presentan en la Figura 6. La inhibición de la recuperación se relacionó con la dosis, con la ED_{50} estimada en 0,18 mg/kg (n = 8). Se realizó un experimento similar con el compuesto del Ejemplo 29 (compuesto 29). La ED_{50} estimada de los datos era de 0,83 mg/kg.

[001237] En otro experimento, se dosificaron ratones machos Balb/c con el compuesto 28-HCl como con anterioridad, pero la dosificación se repitió dos veces por día durante 7 días consecutivos. Los animales se fotoblanquaron 4 horas después de la última dosis. Los análisis de recuperación y retinoides eran como para la fase inicial y la ED_{50} se estimó en 0,16 mg/kg en este estudio de repetición de dosis (n = 8). El compuesto 28 inhibió efectivamente la isomerización de una manera relacionada con la dosis en ratones. La inhibición máxima se logró 4 horas después de la dosificación.

[001238] En similares experimentos, se dosificaron ratas hembras Sprague-Dawley (n = 4) con una dosis única del compuesto 28-HCl en agua estéril por cebo oral. El curso temporal y la respuesta a la dosis después de una única dosis era muy similar en ratas (ED_{50} = 0,12 mg/kg) tal como se observó en ratones.

[001239] La Tabla 10 presenta inhibición *in vivo* de datos de isomerasa.

TABLA 10

Datos de inhibición in vivo

Ejemplo N.°	**% de inhibición 1 mg/kg, 4 h**	**ED_{50} (mg/Kg)**
1	68	
2	1	
3	12	
4	94	0,32
5		1
7	17	4,2
9	6	
12	59	
13	41	
14	89	
15	91	
16	60	
17	96	
20	98	
28	98	0,18
29		0,83
30	57	
35	95	
45	98	
47	6	
48	47	
55	82	
56	10	
72	13	
73	23	
74	6	
77	22	
88	78	

Ejemplo N.°	% de inhibición 1 mg/kg, 4 h	ED_{50} (mg/Kg)
107	62	
125	4	
130	3	

*Los compuestos de los Ejemplos 6, 8, 10-11, 18, 49 y 75 no tienen una actividad detectable en este ensayo particular.

EJEMPLO 201

Preparación del sistema de cultivo celular neuronal retinal

[001240] Este ejemplo describe métodos para preparar un cultivo de largo plazo de células neuronales retinales. Todos los compuestos y reactivos se pueden obtener de Sigma Aldrich Chemical Corporation (St. Louis, MO) u otros vendedores apropiados.

Cultivo celular neuronal retinal

[001241] Se obtienen ojos de porcinos de Kapowsin Meats, Inc. (Graham, WA). Los ojos se enuclean, y se quitan el músculo y el tejido de la órbita. Los ojos se cortan en mitades a lo largo de su ecuador y se disecta la retina neural de la parte anterior del ojo en solución salina amortiguada, de acuerdo con métodos estándar conocidos en el arte. Brevemente, se disectan el cuerpo ciliar y el cuerpo vítreo de la mitad anterior del ojo en una pieza, y la retina se desprende suavemente del vítreo claro. Cada retina se disocia con papaína (Wortington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ), seguido de inactivación con suero fetal bovino (FBS) y adición de 134 unidades de Kunitz/ml de DNasaI. Las células enzimáticamente disociadas se trituran y se recogen por centrifugación, se resuspenden en medio Eagle modificado con Dulbecco (medio DMEM)/F12 (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) con aproximadamente 25 µg/ml de insulina, aproximadamente 100 µg /ml de transferrina, aproximadamente 60 µM de putrescina, aproximadamente 30 nM de selenio, aproximadamente 20 nM de progesterona, aproximadamente 100 U/ml de penicilina, aproximadamente 100 µg/ml de estreptomicina, aproximadamente 0,05 M de Hepes, y

aproximadamente 10% de FBS. Se plaquean células retinales primarias disociadas en cubretapas de vidrio recubiertas con poli-D-lisina y Matrigel (BD, Franklin Lakes, NJ) que se colocan en placas de cultivo tisular de 24 cavidades (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Las células se mantienen durante 5 días a un mes en 0,5 ml de medio (como antes, excepto con sólo 1% de FBS) a 37 °C y 5% de CO_2.

Análisis de inmunocitoquímica

[001242] Las células neuronales retinales se cultivan durante aproximadamente 1, 3, 6, y 8 semanas, y las células se analizan por inmunohistoquímica en cada punto temporal. El análisis de inmunocitoquímica se lleva a cabo de acuerdo con técnicas estándar conocidas en el arte. Se identifican fotorreceptores de bastones por rotulación con un anticuerpo específico de rodopsina (ratón monoclonal, diluido aproximadamente 1:500; Chemicon, Temecula, CA). Se usa un neurofilamento de peso medio de anticuerpo (NFM Policlonal de conejo, diluido aproximadamente 1:10,000, Chemicon) para identificar las células ganglionares; se usa un anticuerpo de β3-tubulina (ratón G7121 monoclonal, diluido aproximadamente 1:1000, Promega, Madison, WI) para identificar en general interneuronas y células ganglionares, y anticuerpos de calbindina (conejo AB1778 policlonal, diluido aproximadamente 1:250, Chemicon) y calretinina (conejo AB5054 policlonal, diluido aproximadamente 1:5000, Chemicon) para identificar subpoblaciones de interneuronas que expresan calbindina y calretinina en la capa nuclear interna. Brevemente, se fijan cultivos celulares retinales con 4% de paraformaldehído (Polysciences, Inc, Warrington, PA) y/o etanol, se enjuagan en solución salina amortiguada con fosfato Dulbecco (DPBS), y se incuban con anticuerpo primario durante aproximadamente 1 hora a 37 °C. Las células luego se enjuagan con DPBS, se incuban con un anticuerpo secundario (anticuerpos secundarios conjugados con Alexa 488 o Alexa 568 (Molecular Probes, Eugene, OR)), y se enjuagaron con DPBS. Se tiñen los núcleos con 4', 6-diamidino-2-fenilindol (DAPI, Molecular Probes), y los cultivos se enjuagan

con DPBS antes de retirar los cubretapas de vidrio y montarlos con Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, AL) sobre portaobjetos para visualización y análisis.

[001243] La supervivencia de neuronas retinales maduras después de variar los tiempos en cultivo se indica por medio de análisis histoquímicos. Se identificar células fotorreceptoras usando un anticuerpo de rodopsina; se identifican células ganglionares usando un anticuerpo NFM; y se identifican células de amacrina y horizontales tiñéndolas con un anticuerpo específico de calretinina.

[001244] Los cultivos se analizaron por recuento de fotorreceptores rotulados con rodopsina y células ganglionares rotuladas con NFM usando un microscopio Olympus IX81 o CZX41 (Olympus, Tokio, Japón). Se cuentan 20 campos visuales por cubretapa con una lente objetivo 20x. Se analizan seis cubretapas por medio de este método para cada condición en cada experimento. Se cuentan las células que no se exponen a ningún estresor, y se normalizan las células expuestas a un estresor hasta la cantidad de células en el control. Se espera que los compuestos presentados en esta descripción promuevan la supervivencia dependiente de la dosis y dependiente del tiempo de las neuronas retinales maduras.

EJEMPLO 202

Efecto de los compuestos sobre la supervivencia celular retinal

[001245] Este Ejemplo describe el uso del sistema de cultivo celular retinal maduro que comprende un estresor celular para determinar los efectos de cualquier compuesto descrito en la presente sobre la viabilidad de las células retinales.

[001246] Se preparan cultivos celulares retinales tal como se describe en el Ejemplo 201. Se añade A2E como un estresor celular retinal. Después de cultivar las células durante aproximadamente 1 semana, se aplicó un estrés químico, A2E. Se diluye A2E en etanol y se añade a los cultivos celulares retinales en una concentración de aproximadamente 0, 10 µM, 20 µM y 40 µM. Los cultivos se tratan durante 24 y 48 horas. Se

obtiene A2E de Dr. Koji Nakanishi (Columbia University, New York City, NY) o se sintetiza de acuerdo con el método de Parish et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:14602-13 (1998)). Luego se añade cualquier compuesto descrito en la presente al cultivo. A los otros cultivos celulares retinales, se añade cualquier compuesto descrito en la presente antes de aplicar el estresor o se añade al mismo tiempo que A2E al cultivo celular retinal. Los cultivos se mantienen en incubadoras de cultivo celular durante el estrés a 37 °C y 5% de CO_2. Las células luego se analizan por inmunocitoquímica tal como se describió en el Ejemplo 201.

Análisis de apoptosis

[001247] Se preparan cultivos celulares retinales tal como se describe en el Ejemplo 201 y se cultivan durante aproximadamente 2 semanas y luego se exponen a estrés con luz blanca a aproximadamente 6000 lux durante aproximadamente 24 horas seguido de un período de descanso de 13 horas. Se construyó un dispositivo para suministrar uniformemente luz de longitudes de onda específicas a cavidades específicas de placas de 24 cavidades. El dispositivo contiene un bulbo blanco frío fluorescente (GE P/N $FC_{12}T9/CW$) unido a un suministro de corriente AC. El bulbo se monta dentro de un incubador de cultivos celulares estándar. Se aplica estrés de luz blanca colocando las placas de células directamente debajo del bulbo fluorescente. Se mantienen los niveles de CO_2 a aproximadamente 5%, y la temperatura de la placa celular se mantiene a 37 °C. La temperatura se monitorea usando termocuplas delgadas. Se mide las intensidades lumínicas para todos los dispositivos y se ajustan usando un luminómetro de Extech Instruments Corporation (P/N 401025; Waltam, MA). Se añade cualquier compuesto descrito en la presente a cavidades de placas de cultivo antes de la exposición de las células a la luz blanca y se añade a otras cavidades de los cultivos después de la exposición a luz blanca. Para evaluar la apoptosis, se realiza TUNEL tal como se describe en la presente.

[001248] El análisis de apoptosis también se realiza después

de exponer las células retinales a la luz azul. Se cultian los cultivos de células retinales tal como se describe en el Ejemplo 201. Después de cultivar las células durante aproximadamente 1 semana, se aplica estrés a la luz azul. Se suministra luz azul por medio de una fuente lumínica de construcción habitual, que consiste en dos disposiciones de de 24 (4X6) diodos emisores de luz azul (Sunbrite LED P/N SSP-01TWB7UWB12), diseñados de modo tal que cada LED se registre para una única cavidad de una placa disponible de 24 cavidades. La primera disposición se coloca en la parte superior de 24 cavidades de una placa llena de células, mientras que la segunda se coloca debajo de la placa de cavidades, lo que permite que ambas disposiciones provean estrés de luz a la placa de células al mismo tiempo. Todo el aparato se coloca dentro de un incubador de tejido celular estándar. Los niveles de CO_2 se mantienen a aproximadamente el 5%, y la temperatura de cada placa celular se mantiene a aproximadamente 37 °C. La temperatura se monitorea con termocuplas delgadas. La corriente para cada LED se controla individualmente por medio de un potenciómetro separado, lo que permite un rendimiento lumínico uniforme para todos los LED. Las placas de células se exponen a aproximadamente 2000 lux de estrés de luz azul durante aproximadamente 2 horas o 48 horas, seguido de un período de descanso de aproximadamente 14 horas. Se añaden uno o varios compuestos descritos en la presente a las cavidades de las placas celulares antes de la exposición de las células a luz azul y se añaden a otras cavidades de los cultivos después de la exposición a la luz azul. Para evaluar la apoptosis, se realiza TUNEL tal como se describe en la presente.

[001249] Para evaluar la apoptosis, se realiza TUNEL de acuerdo con técnicas estándar practicadas en el arte y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, los cultivos celulares retinales primero se fijan con 4% de paraformaldehído y luego con etanol, y después se enjuagan en DPBS. Las células fijas se incuban con enzima TdT (0,2 unidades/µl de concentración final) en buffer de reacción

(Fermentas, Hanover, MD) combinado con Chroma-Tide Alexa568-5-dUTP (0,1 µM de concentración final) (Molecular Probes) durante aproximadamente 1 hora a 37 °C. Los cultivos se enjuagan con DPBS y se incuban con anticuerpo primario ya sea durante la noche a 4 °C o durante aproximadamente 1 hora a 37 °C. Las células luego se enjuagan con DPBS, se incuban con anticuerpos secundarios conjugados con Alexa 488 y se enjuagan con DPBS. Los núcleos se tiñen con DAPI, y los cultivos se enjuagan con DPBS antes de eliminar los cubretapas de vidrio y montarlos con Fluoromount-G sobre portaobjets para visualización y análisis.

[001250] Los cultivos se analizan por recuento de núcleos rotulados con TUNEL usando un microscopio Olympus IX81 o CZX41 (Olympus, Tokio, Japón). Se cuentan 20 campos visuales por cubretapa con una lenta de objetico 20x. Se analizan seis cubretapas por medio de este método para cada condición. Se cuentan las células que no se exponen a un compuesto de ensayo, y las células expuestas al anticuerpo se normalizan a la cantidad de células en el control. Se analizan los datos usando la prueba t de Student no apareada. Se espera que los compuestos de esta descripción reduzcan la apoptosis inducida por A2E y la muerte celular en cultivos celulares retinales de un modo dependiente de la dosis y dependiente del tiempo.

EJEMPLO 203

Modelo de ratón a la luz in vivo

[001251] Este Ejemplo describe el efecto de un compuesto revelado en la presente en un modelo de ratón de daño a la luz *in vivo*.

[001252] La exposición del ojo a luz blanca intensa puede causar fotolesión a la retina. La extensión del daño después del fototratamiento se puede evaluar midiendo el contenido de fragmento citoplasmático de ADN asociado a histona (mono- y oligonucleosomas) en el ojo (ver, por ejemplo, Wenzel et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 24:275-306 (2005)).

[001253] Se cebaron ratones machos Balb/c (albino, 10/grupo) adaptados a la oscuridad con el compuesto del Ejemplo 4

(compuesto 4) en diversas dosis (0,03, 0,1, 0,3, 1, y 3 mg/kg) o sólo se administró vehículo. Seis horas después de la dosificación, se sometieron los animales a fototratamiento (8.000 lux de luz blanca durante 1 hora). Los ratones fueron sacrificados después de 40 horas de recuperación en la oscuridad, y se seccionaron las retinas. Se realizó un ensayo ELISA de detección de muerte celular de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Applied Science, Cell Death Detection ELISA plus Kit). Se midieron los contenidos de ADN fragmentado en las retinas para estimar la actividad de protección de la retina del compuesto 4; los resultados se presentan en la Figura 7. El compuesto 4 tenía un ED_{50} de 0,3 mg/kg.

EJEMPLO 204

Estudio electrorretinográdico (ERG)

[001254] Se realizaron experimentos de ERG usando ratones BALB/c de 11-16 semanas de edad de ambos géneros (n = 5). Todos los estudios incluyeron la evaluación farmacodinámica de respuestas de ERG adaptadas a la oscuridad (escotópico, dominado por bastones) y adaptadas a la luz (fotópico, dominado por conos). Los experimentos se realizaron usando el compuesto del Ejemplo 4 (compuesto 4). Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con el mismo protocolo y con el mismo equipo. Los datos se agregaron a lo largo de estudios individuales para generar gráficos de resumen.

[001255] Los resultados para cuatro estudios independientes se combinaron para formar la función de dosis-respuesta entre la administración del compuesto 4 y los cambios en la amplitud de la onda b escotópica (0,01 $cd.s/m^2$), 4 horas después de la administración oral única del fármaco (forma básica, disuelta en aceite de maíz). La relación resultante se presenta en la Figura 8. Tal como se indica en la Figura 8, una función de dosis-respuesta sigmoidal típica fijó los datos relativamente bien (R^2 = 0,62). En base al ajuste, se determinó un valor ED_{50} de 0,23 mg/kg.

[001256] El efecto sobre el sistema de conos se estimó en base al registro y la medición de la función de intensidad-respuesta de onda b de ERG en condiciones fotópicas. En estos estudios, se evaluaron típicamente dos parámetros: máxima respuesta ($V_{máx}$), medido en microvoltios, y constante de semisaturación (k), medida en $cd.s/m^2$.

[001257] Los resultados de tres estudios independientes se combinaron para estimar el efecto de la dosis única del compuesto 4 sobre ERG fotópico (ratones BALB/c de 11-16 semanas de edad de ambos géneros, n = 5). Tal como se indica en la Figura 9, el compuesto 4 no tenía efecto sore la respuesta fotópica máxima ($V_{máx}$). Sin embargo, la constante de semisaturación (k fotópico) se incrementó con un ED_{50} estimado de 0,36 mg/kg.

EJEMPLO 205

Efecto de los compuestos sobre la reducción de fluoróforos de lipofuscina

[001258] Este Ejemplo describe la capacidad del compuesto descrito en la presente de reducir el nivel de A2E existente en la retina de ratones, así como la prevención de la formación de A2E.

[001259] Los ejemplos de ratones mutantes abca4-null (abca4 -/-) (ver, por ejemplo, Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999) tienen una mayor acumulación de fluoróforos de lipofuscina, tales como A2E (ver, por ejemplo, Karan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:4164-69 (2005)). El compuesto del Ejemplo 4 (compuesto 4) (1 mg/kg) o vehículo se administró diariamente durante tres meses por cebo oral a ratones $abca4^{-/-}$ que tenían aproximadamente 2 meses de edad. Los ratones fueron sacrificados después de tres meses de tratamiento. Las retinas y RPE se extrajeron para análisis de A2E.

[001260] El compuesto 4-HCl redujo significativamente los niveles de A2E (10,4 picomoles/ojo) en la retina de ratones $abca4^{-/-}$ tratados con 1 mg/kg/día durante tres meses en

comparación con ratones abca4$^{-/-}$ tratados con vehículo (18,9 picomol/ojo, $p < 0,001$). Los datos se presentan en la Figura 10.

[001261] Se realizó un experimento similar con ratones balb/c adultos (10 meses de edad). Los ratones del ensayo se trataron con 1 mg/kg/día de compuesto 4 durante tres meses y los ratones de control se trataron con vehículo. Los resultados se presentan en la Figura 11. Este experimento demuestra que un compuesto sujeto exhibe la capacidad de reducir el nivel de A2E existente.

EJEMPLO 206

Efecto de compuestos sobre la actividad del receptor nuclear de retinoide

[001262] La actividad del receptor nuclear de retinoides está asociada con la transducción de las señales no visual es fisiológicas, farmacológicas y toxicológicas de retinoide que afectan el crecimiento, el desarrollo, la diferenciación y la homeostasis de tejidos y órganos.

[001263] El efecto de los compuestos de los Ejemplos 4, 28, y 29 (compuesto 4, compuesto 28 y compuesto 29) y el efecto de un agonista de receptor de ácido retinoico (RAR) (ácido *E*-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilenil)-1-propenil]benzoico) (TTNPB), y de ácido all-trans-retinoico (at-RA), que es un agonista de RAR y del receptor de retinoide X (RXR), se estudiaron en receptores RAR y RXR esencialmente tal como describieron Achkar et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:4879-84 (1996)). Los resultados de estos ensayos se presentan en la Tabla 11. Las cantidades de 10 µM de cada uno de los compuestos 4-HCl, 28-HCl y 29-HCl no muestran ningún efecto significativo sobre los receptores nucleares de retinoides (RAR y RXR). En comparación, TTNPB y at-RA activaron los receptores de RXR_α, RAR_α, RAR_β y RAR_γ tal como se esperó (Tabla 11).

Tabla 11

Compuesto	RARα	RARβ	RARγ	RXRα
	EC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)	EC_{50} (nM)
TTNPB	5,5 +/- 4,5	0,3 +/- 0,1	0,065 +/- 0,005	N/A

at-RA	N/A	N/A	N/A	316 +/- 57
Comp 4	N/D	N/D	N/D	N/D
Comp 28	N/D	N/D	N/D	N/D
Comp 29	N/D	N/D	N/D	N/D

N/D = ninguna actividad detectada; N/A = no aplicable

[001264] Cuando se usan rangos en la presente para propiedades físicas, tales como peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, están incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y formas de realización específicas.

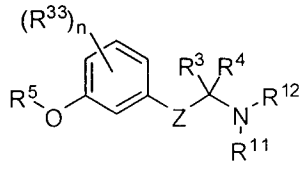
[001265] Las diversas formas de realización descritas en la presente se pueden combinar para proveer otras formas de realización. Todas las patentes U.S., publicaciones de solicitudes de patentes U.S., la solicitudes de patentes U.S., las patentes extranjeras, las solicitudes de patentes extranjeras y las publicaciones no patentes mencionadas en esta memoria descriptiva y/o enumeradas en la hoja de datos de la solicitud, están incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

[001266] De lo anterior, se apreciará que, a pesar de que las formas de realización específicas se han descrito en la presente con fines ilustrativos, se pueden hacer diversas modificaciones. Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de dilucidar, usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las formas de realización específicas descritas en la presente. Estos equivalentes están comprendidos por las siguientes reivindicaciones. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no se construyen para limitar las reivindicaciones a las formas de realización específicas reveladas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, pero se construyen para que incluyan todas las posibles formas de realización junto con el alcance total de equivalentes para los que se intitulan estas reivindicaciones. Conforme a ello, las reivindicaciones no están limitadas por la descripción.

[001267] Como se mostraron y se describieron en la presente formas de realización preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en el arte que estas formas de realización se proveen sólo a modo de ejemplo. Ahora los expertos en el arte podrán realizar numerosas variaciones, cambios y sustituciones, sin apartarse de la invención. Se entiende que se pueden emplear diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en la presente al poner en práctica la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras estén cubiertos dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (A) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



fórmula (A)

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, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R^5 no sea 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 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;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

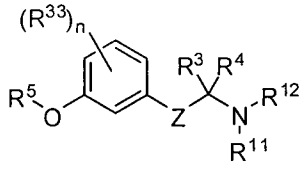
R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la estructura de la fórmula (B)



fórmula (B)

en donde,

Z es $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$ u $-O-C(R^{31})(R^{32})-$;

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^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^5 es alquilo C_5-C_15 o carbociclialquilo;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

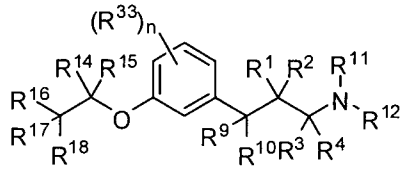
R^6, R^{19}, y R^{34} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la estructura de la fórmula (C):



fórmula (C)

en donde,

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^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19} y R^{34} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde,

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, $-OR^6$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^{11} es hidrógeno y R^{12} es $-C(=O)R^{23}$, en donde R^{23} es alquilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u $-OR^6$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 en donde

n es 0;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopentilo, ciclohexilo o ciclohexilo; y

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u $-OR^6$;

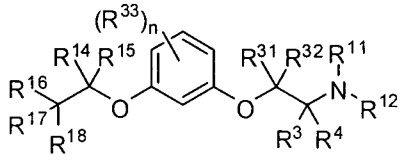
R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo u $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} forman juntos un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo C_1-C_{13}; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la estructura de la fórmula (D):



fórmula (D)

en donde,

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

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

R^{23} está seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde,

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

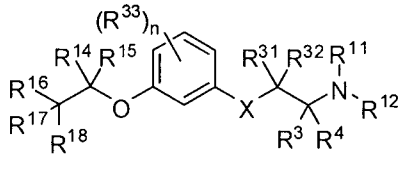
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde, R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura de la fórmula (E):



fórmula (E)

en donde,

X es -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -N(R^{30})-, -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(=N-NR^{35})- o -C(=N-OR^{35})-;

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

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman juntos un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{23}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

R^{23} está seleccionado de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo;

R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{18} está seleccionado de un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, en donde n es 0 y cada R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde,

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

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo; y

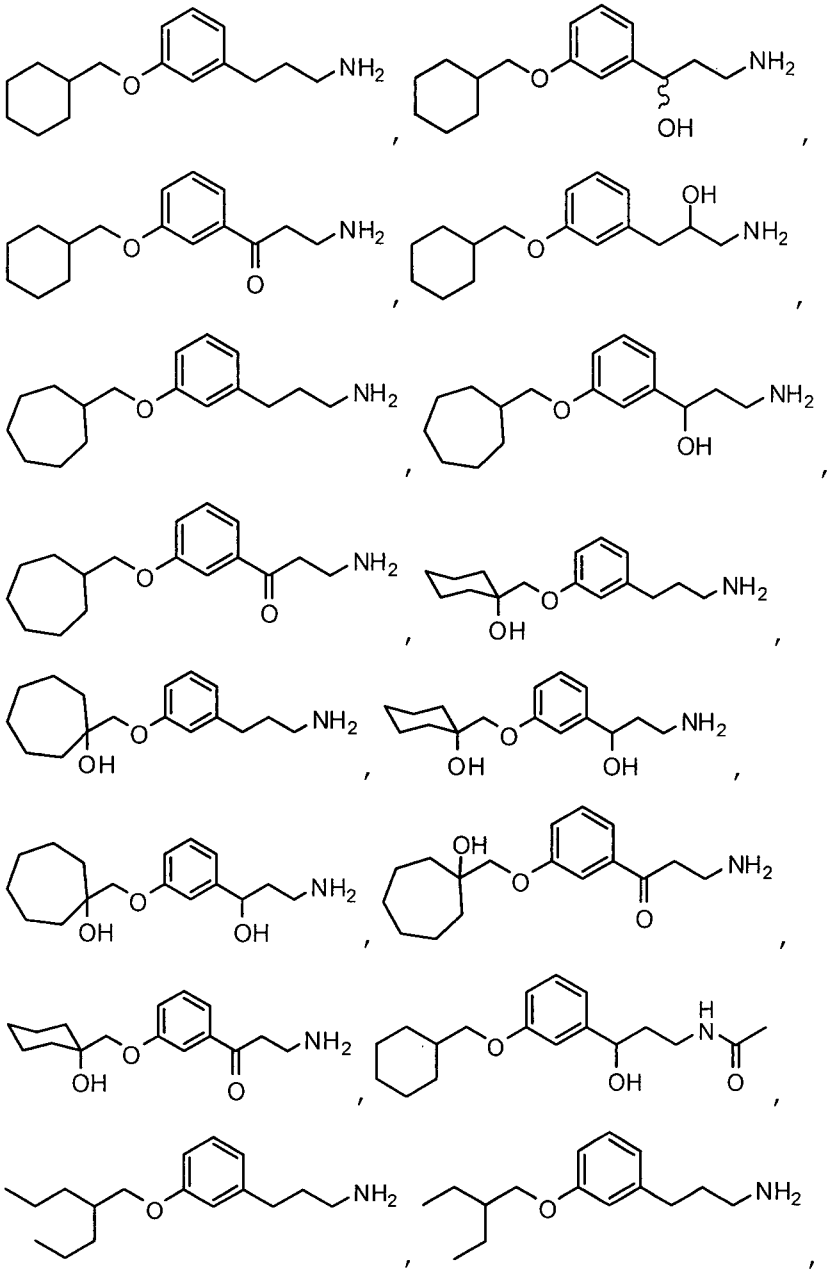
R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

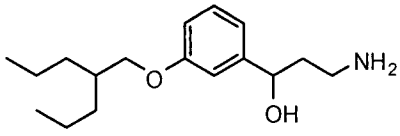
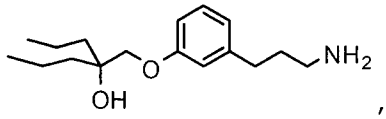
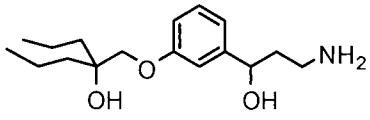
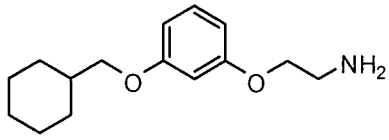
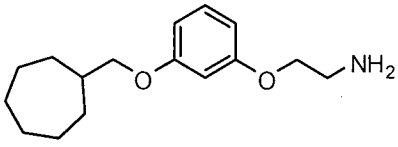
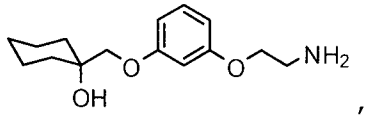
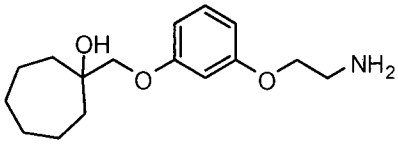
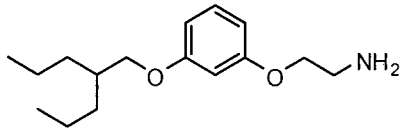
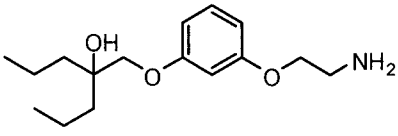
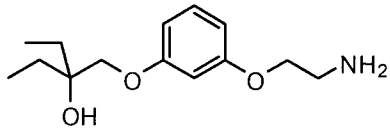
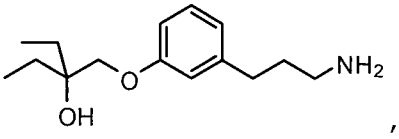
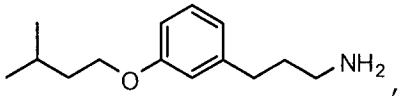
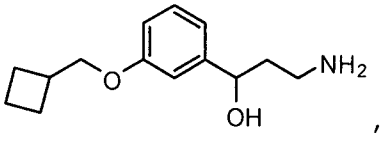
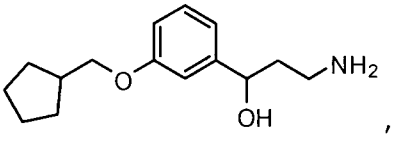
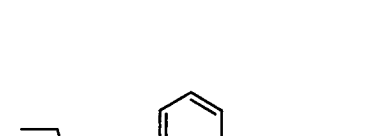
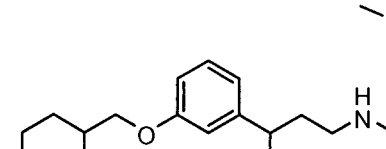
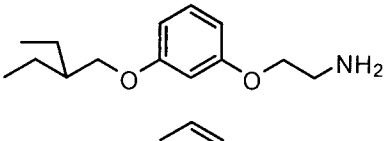
24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al que están unidos,

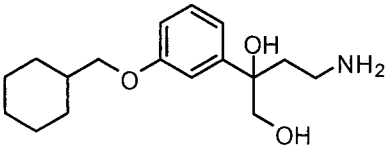
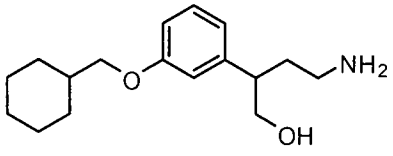
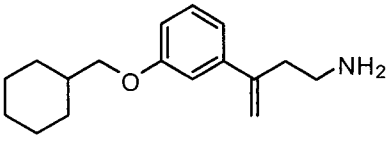
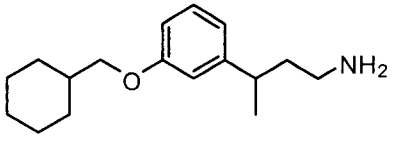
forman ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

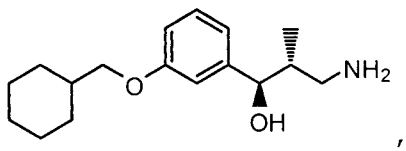
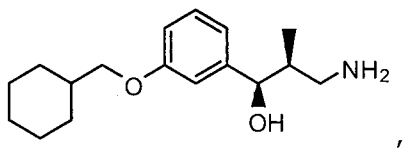
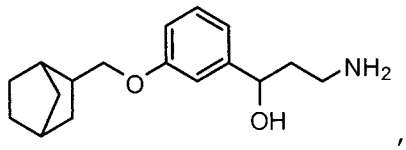
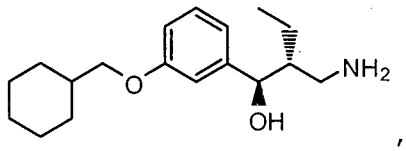
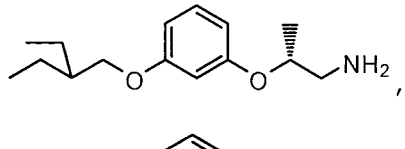
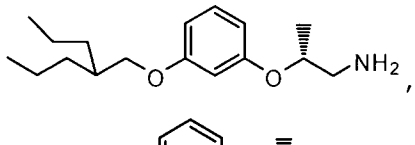
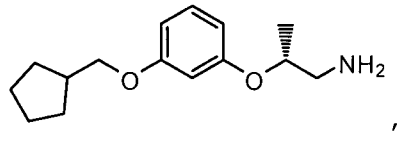
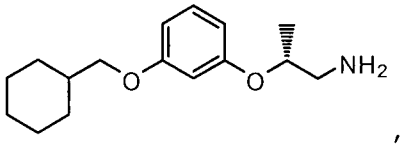
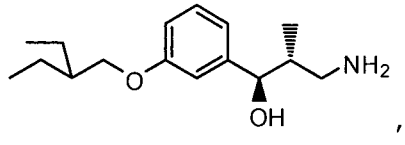
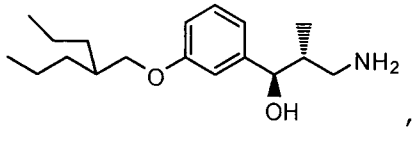
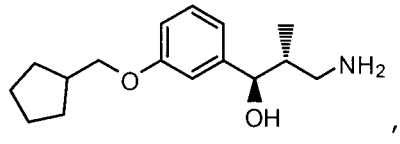
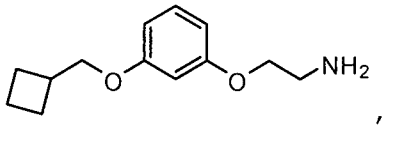
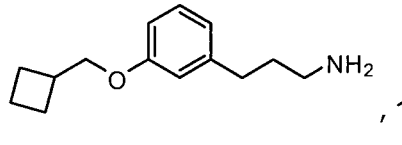
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde, R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



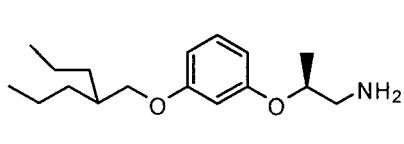
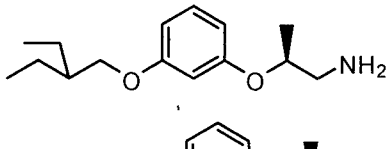
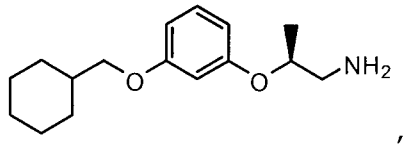
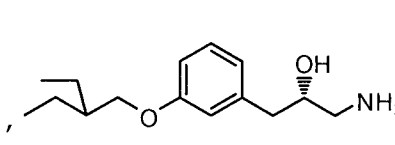
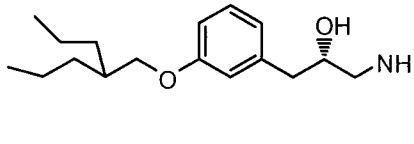
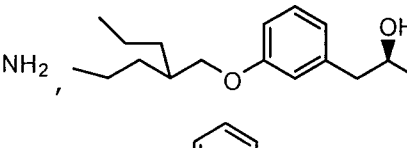
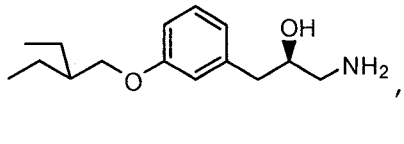
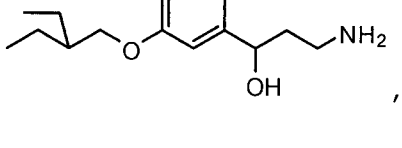



















,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

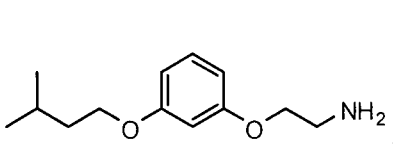
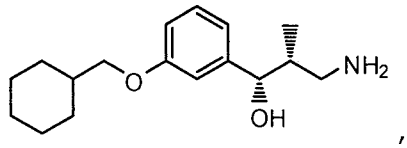
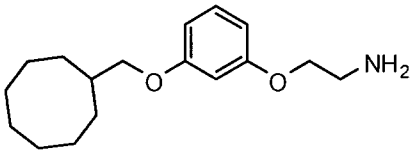
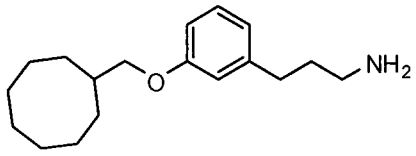
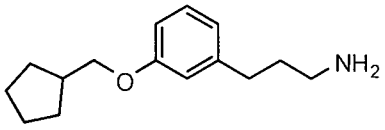
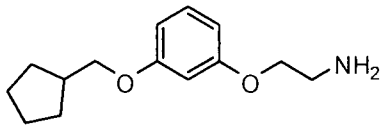
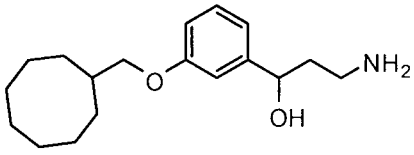
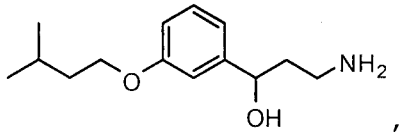
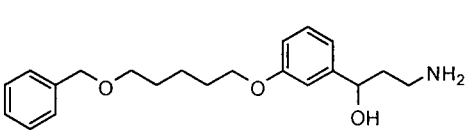
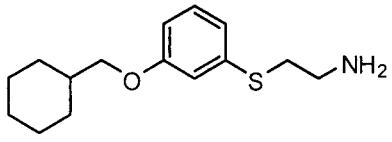
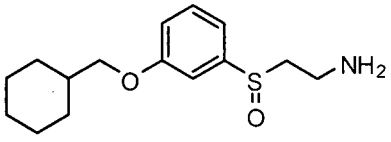
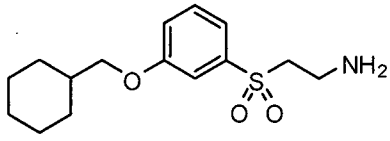
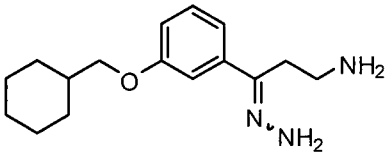
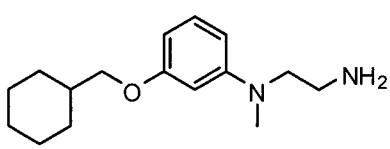
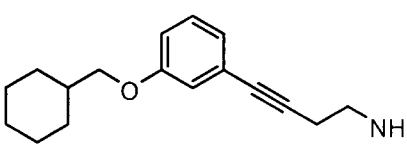
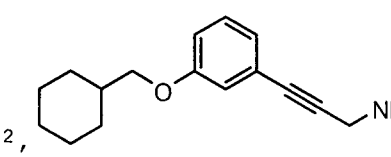
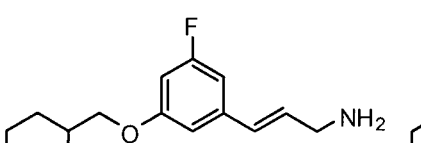
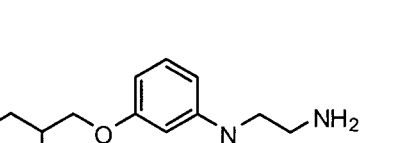
,

,

,

,

,

,

,

,

,

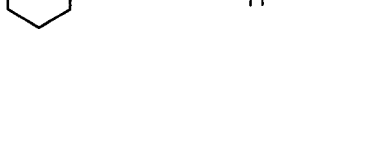
,

,

,

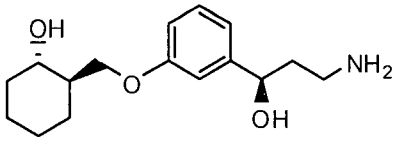
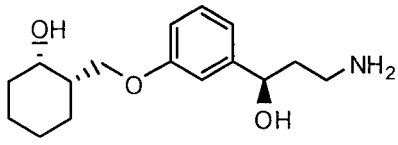
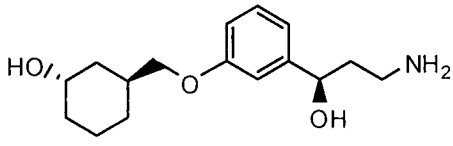
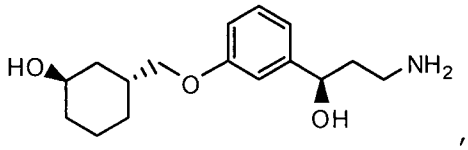
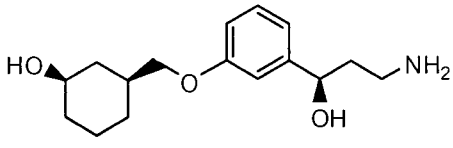
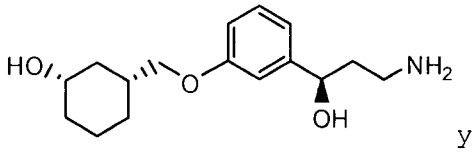
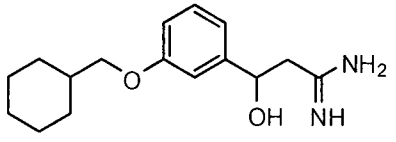
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

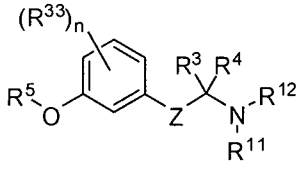
,

,

,

,


,

,

,

,

,

y

.

27. 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:


fórmula (A)

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, alquenilo, 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 carbociclialquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo,

heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que R^5 no sea 2-(ciclopropil)-1-etilo o un alquilo normal no sustituido.

28. Un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_50 de aproximadamente 1 µM o menos cuando se ensaya in vitro, utilizando extracto celular que expresa RPE65 y LRAT, en donde el extracto también comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_{50} de aproximadamente 0,1 µM o menos.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el compuesto inhibe la producción de 11-cis-retinol con una IC_{50} de aproximadamente 0,01 µM o menos.

31. Un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor ED50 de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

32. El compuesto no retinoide de acuerdo con la reivindicación 31, en donde el valor ED_{50} se mide después de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 ó 32, en donde el compuesto es un compuesto de alcoxilo.

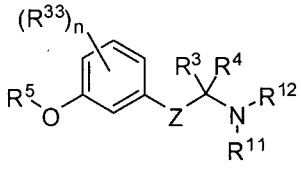
34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el compuesto es un compuesto no retinoide.

35. UNa composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-32.

36. Un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-30.

37. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35.

38. Un 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) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



fórmula (F)

en donde,

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ 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, alquenilo, 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_1-$C_1$5, carbociclialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo;

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 $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo,

heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 37 ó 38, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt.

40. El método de acuerdo con la reivindicación 37 ó 38, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de cono-bastones, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos retinales, retinopatía de la premadurez o lesión retinal relacionada con reperfusión por isquemia, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia pseudoinflamatoria de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía, y un trastorno retinal asociado con sida.

41. El método de acuerdo con la reivindicación 36 que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

42. El método de acuerdo con la reivindicación 37 que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

342

43. El método de acuerdo con la reivindicación 38 que da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

44. El método de acuerdo con la reivindicación 41, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

45. El método de acuerdo con la reivindicación 42, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

46. El método de acuerdo con la reivindicación 43, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

47. Un método de inhibición de la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-32.

48. Un método de inhibición de la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-32.

49. Un método de reducción de isquemia en un de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (F).

50. Un método de reducción de isquemia en un ojo de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35.

51. El método de acuerdo con la reivindicación 50, en donde la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, reduciendo así la isquemia en el ojo.

52. Un método de inhibición de la neovascularización en la retina de un ojo de un sujeto que comprende la administración al

sujeto de la composición farmacéuticade acuerdo con la reivindicación 35.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en donde la composición farmacéutica se administra en condiciones y en un momento suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

54. Un método de inhibición de degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28-32.

55. El método de acuerdo con la reivindicación 53, en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal.

56. El método de acuerdo con la reivindicación 55, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

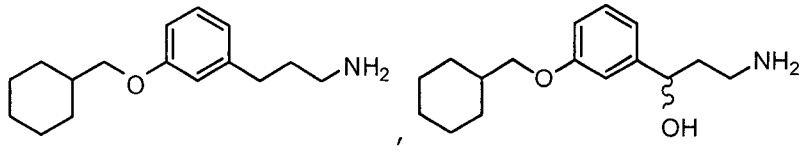
57. Un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la fórmula (F).

58. Un método de reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto que comprende la administración al sujeto de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35.

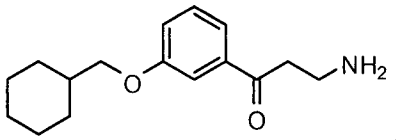
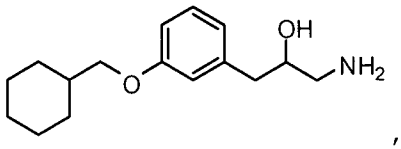
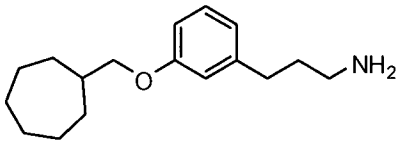
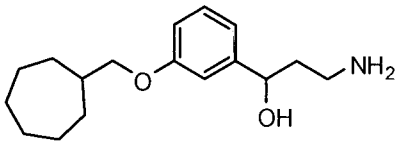
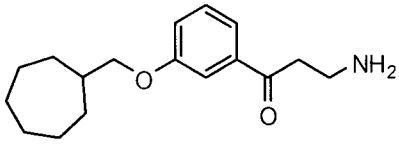
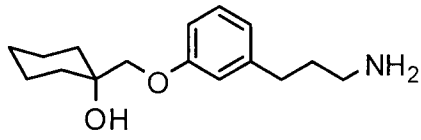
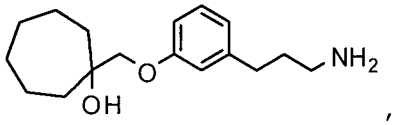
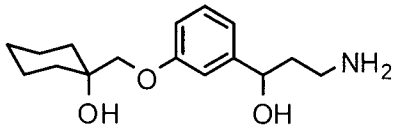
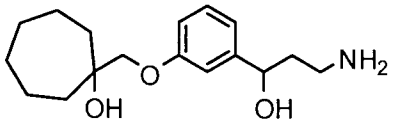
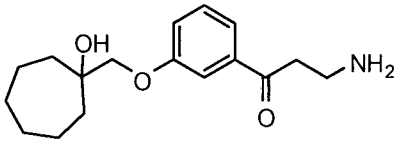
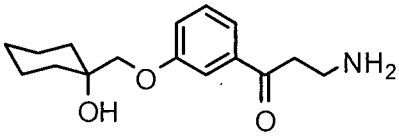
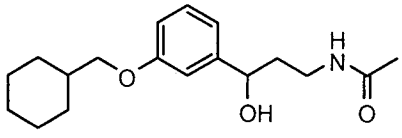
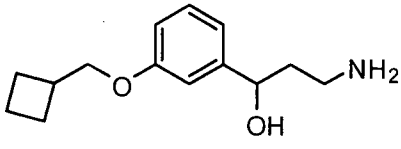
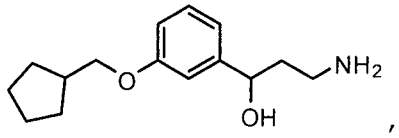
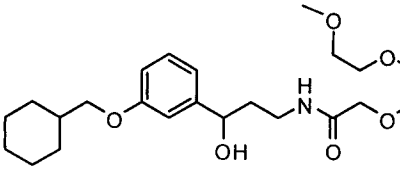
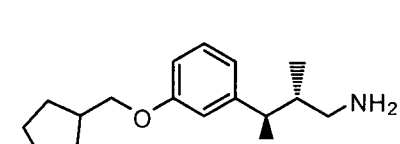
59. El método de acuerdo con la reivindicación 57, en donde la lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

60. El método de acuerdo con la reivindicación 58, en donde la lipofuscina es *N*-retiniliden-N-retinil-etanolamina (A2E).

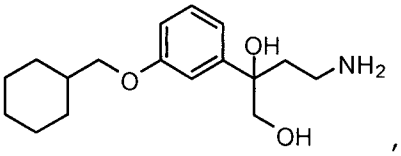
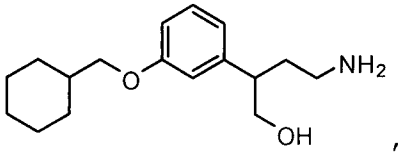
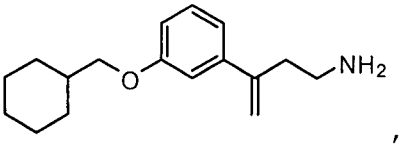
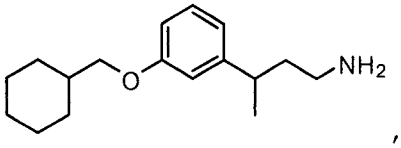
61. El método de acuerdo con la reivindicación 38, en donde el compuesto de la fórmula (F) está seleccionado del grupo que consiste en:

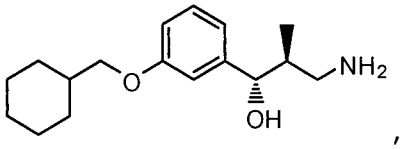
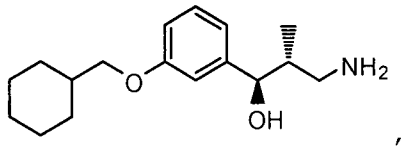
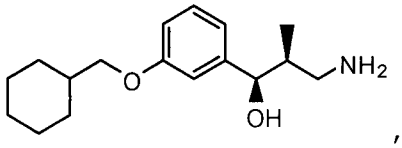
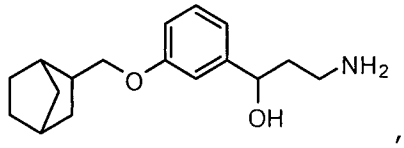
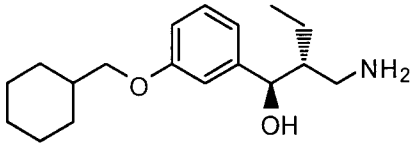
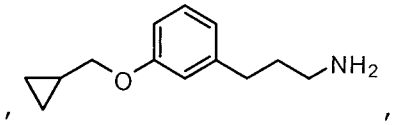
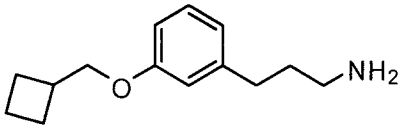
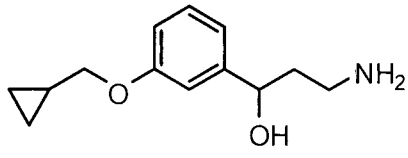
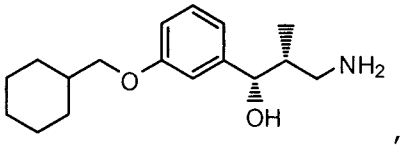
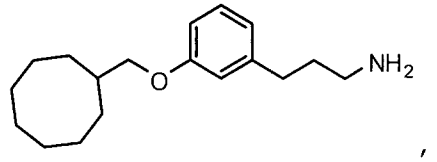
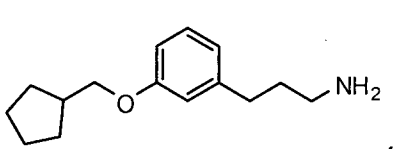
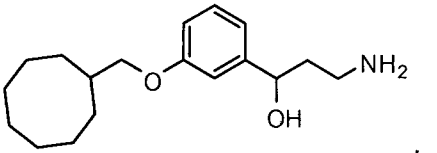
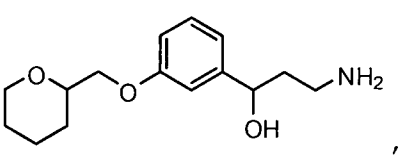
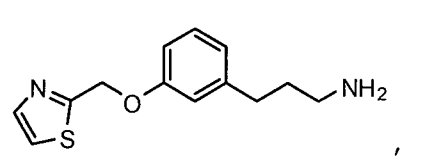
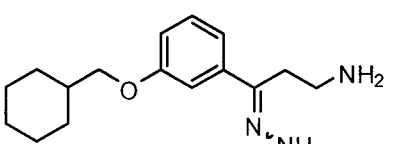
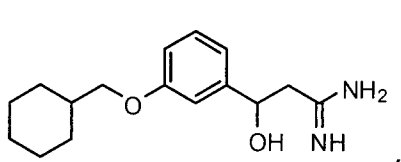
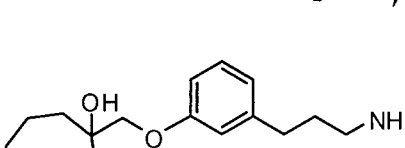
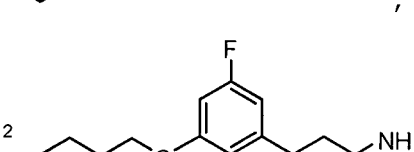


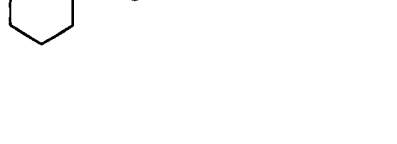
544

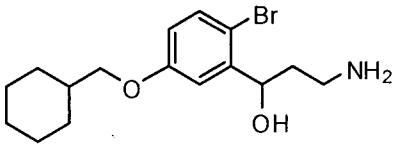
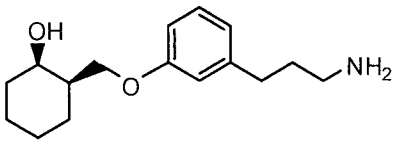
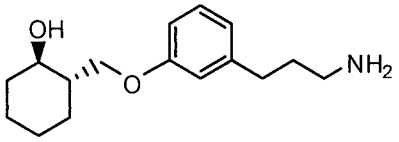
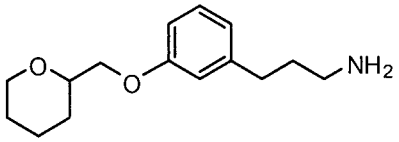
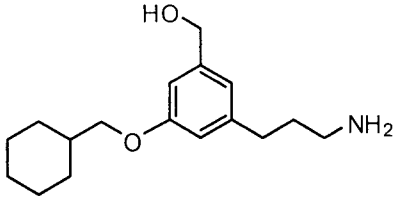
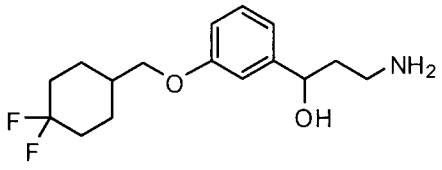
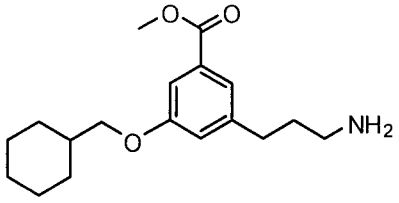
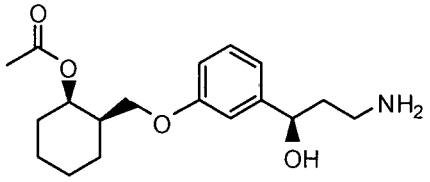
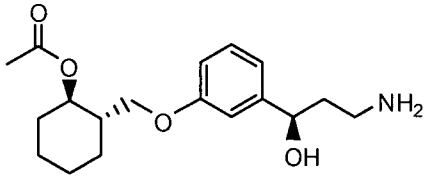
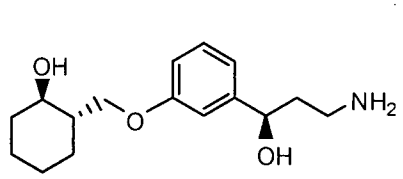
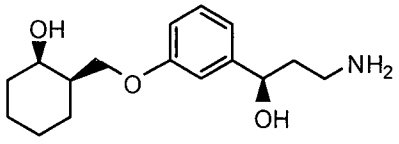
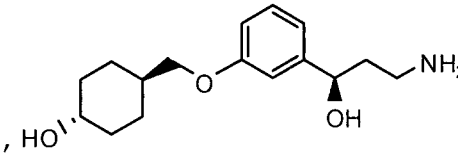

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

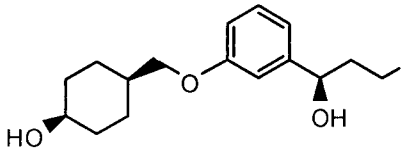
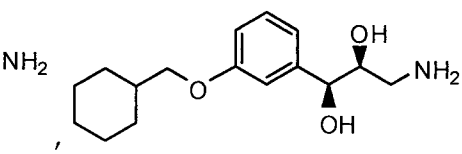
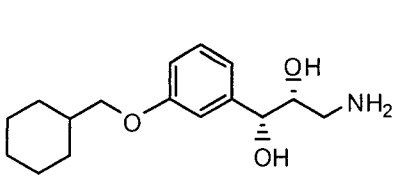
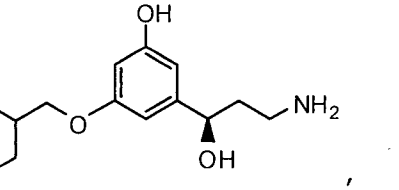
,

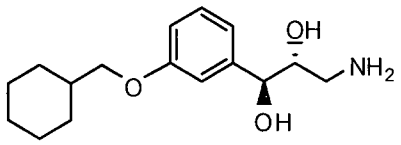
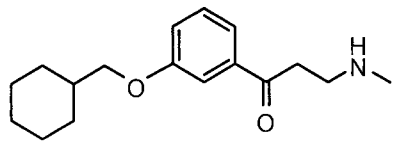
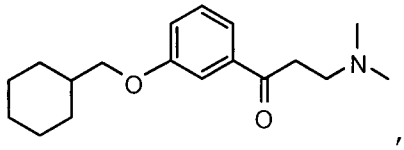
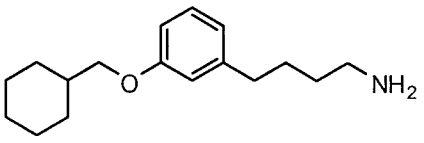
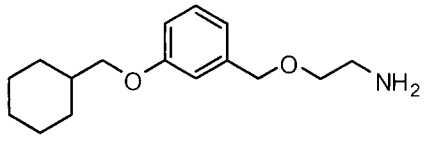
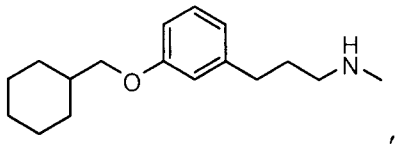
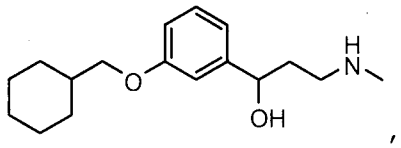
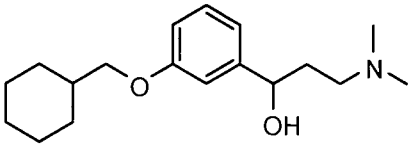
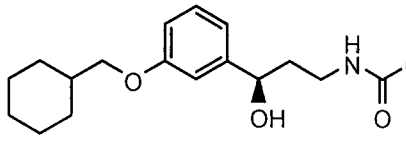
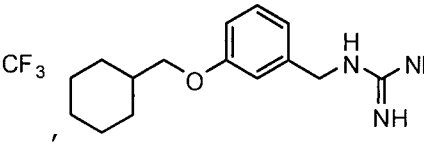
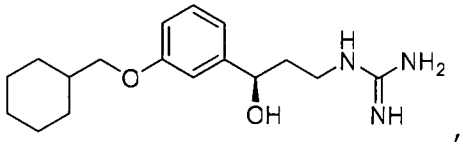
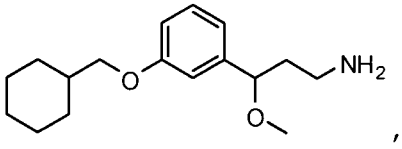
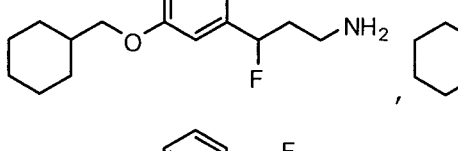
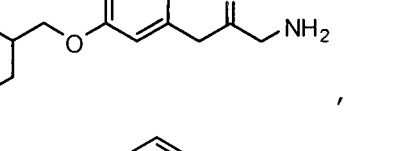
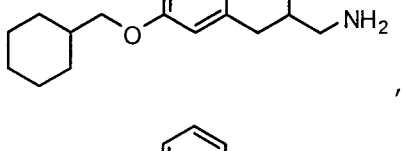
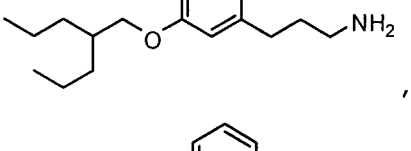
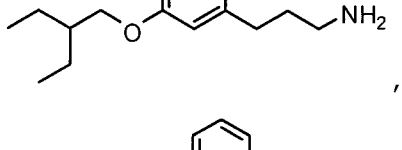
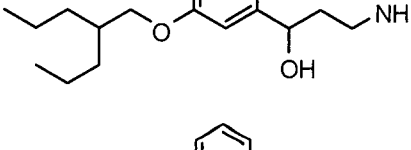
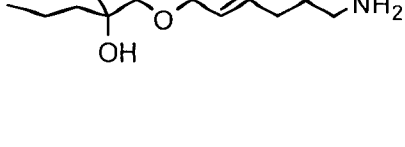
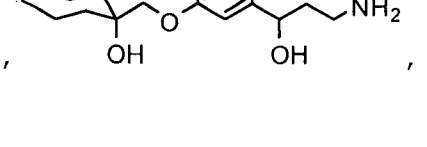
,

,

,

,


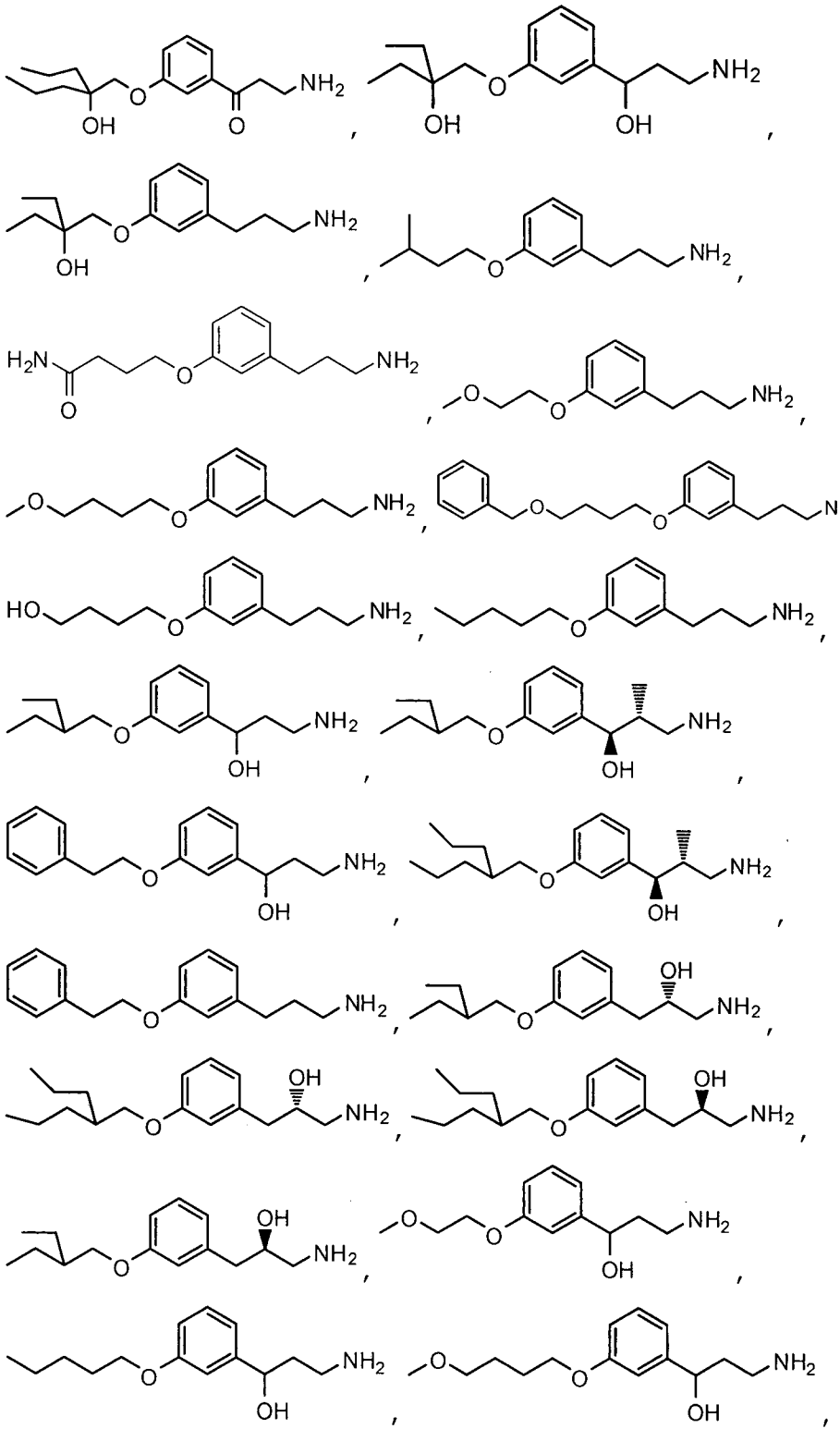


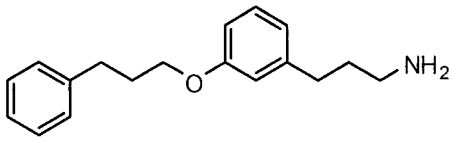
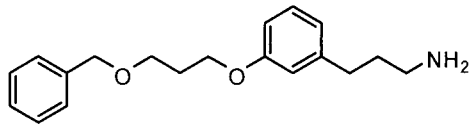
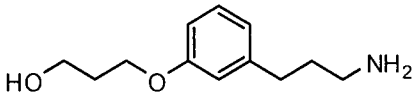
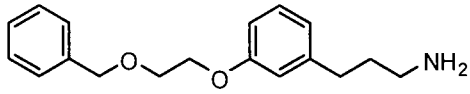
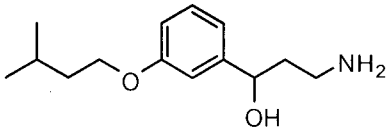
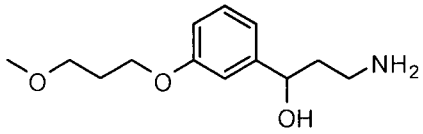
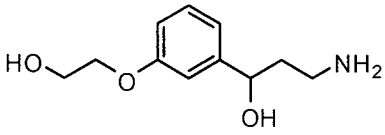
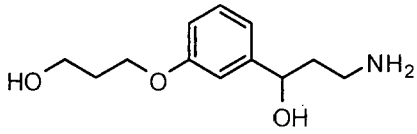
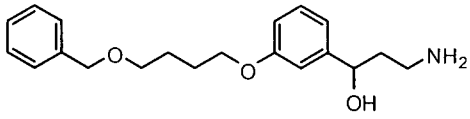
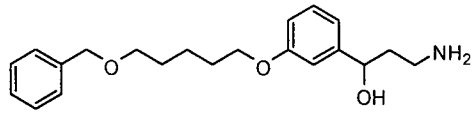
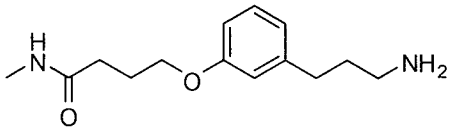
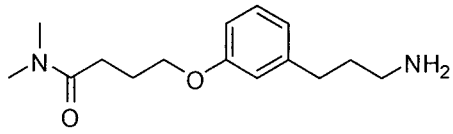
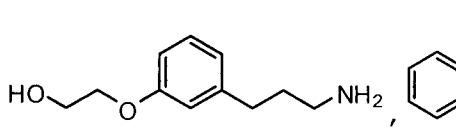
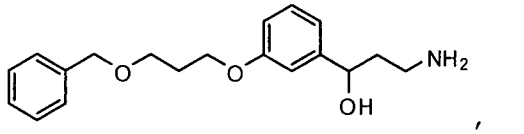
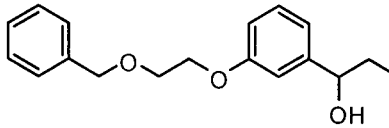













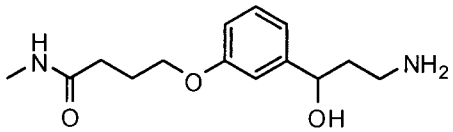
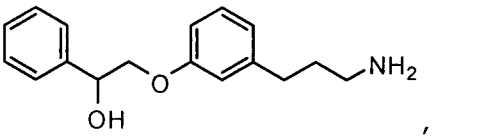
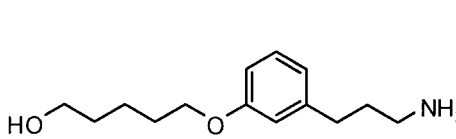
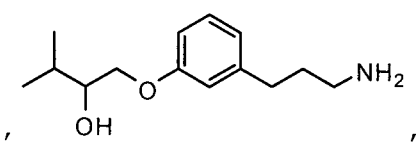
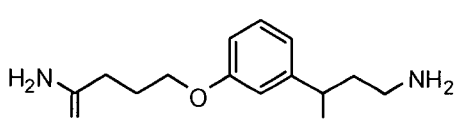
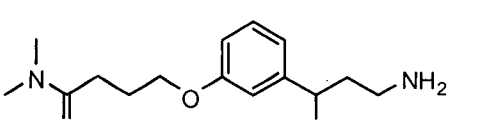





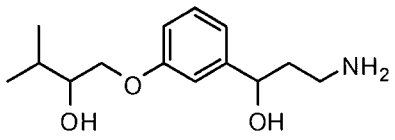
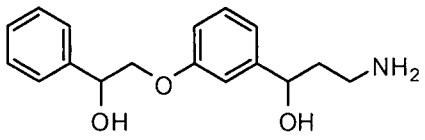
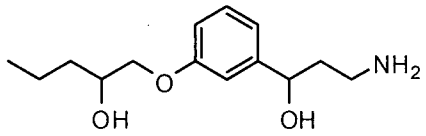
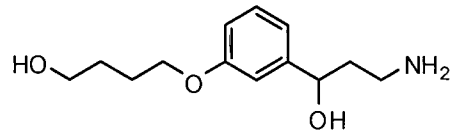
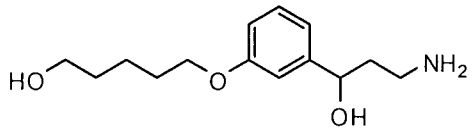
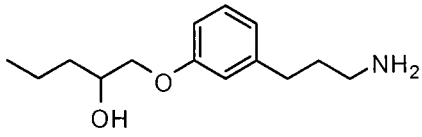
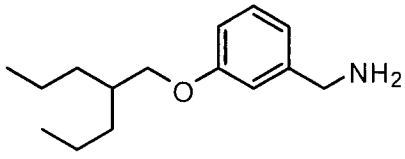
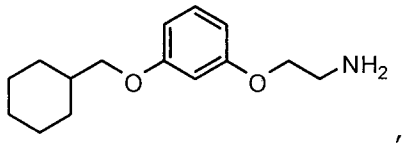
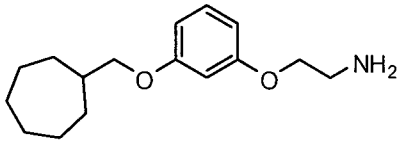
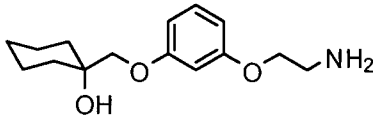
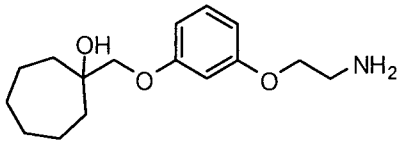
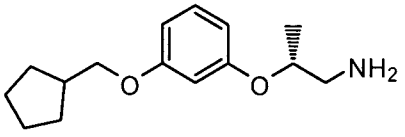
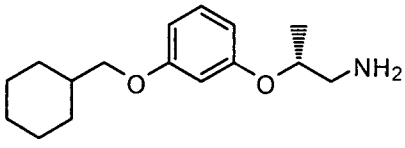
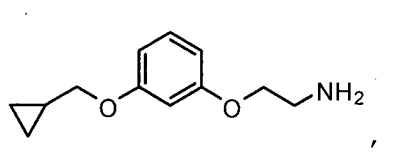
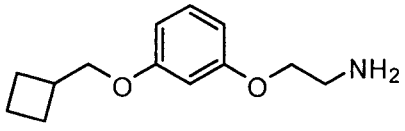
548

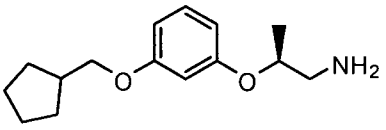
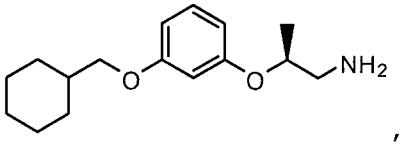
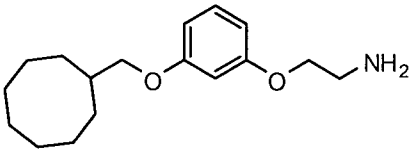
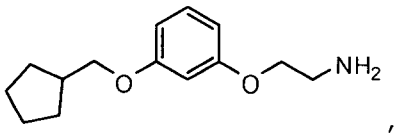
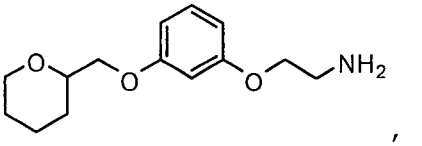


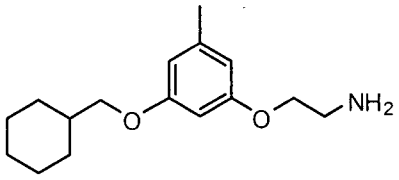
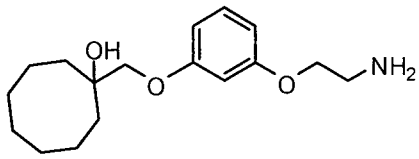
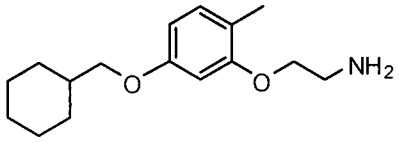
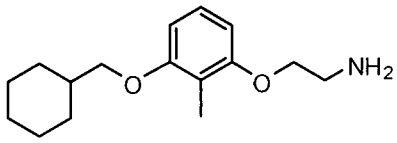
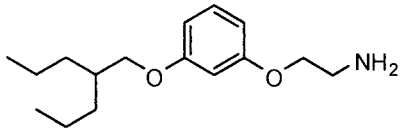
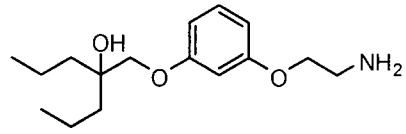
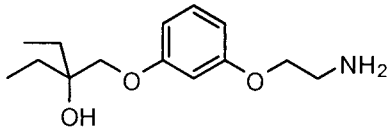
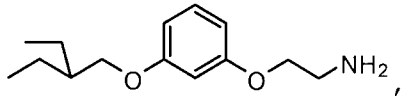
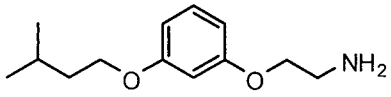
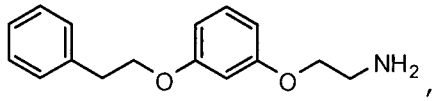
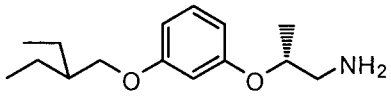
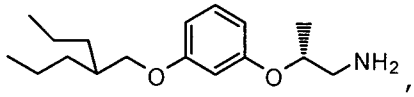
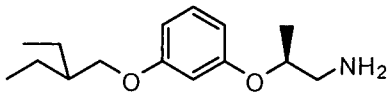
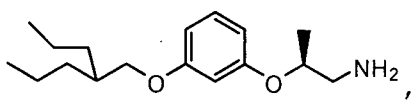
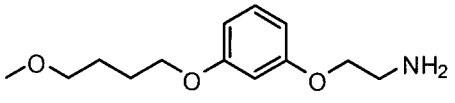
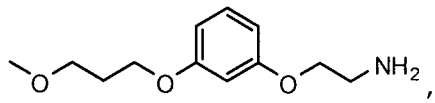
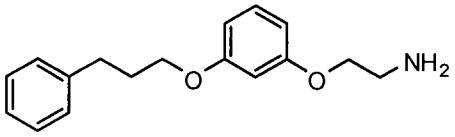
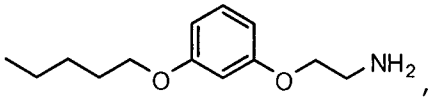
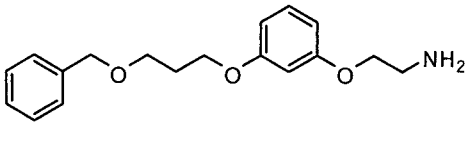
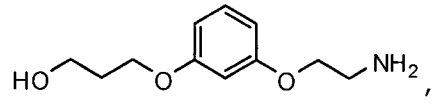
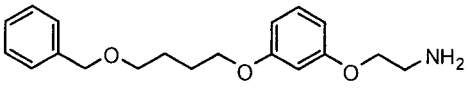
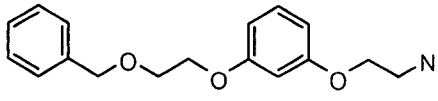
















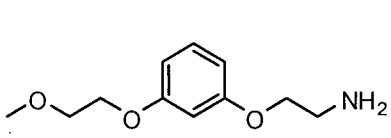
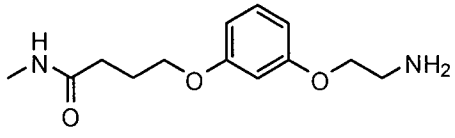
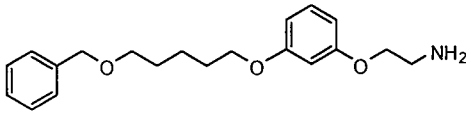
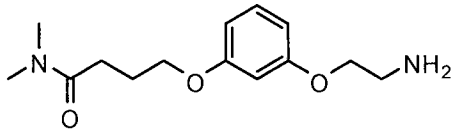
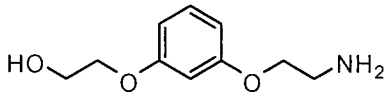
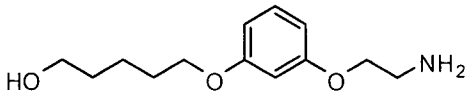
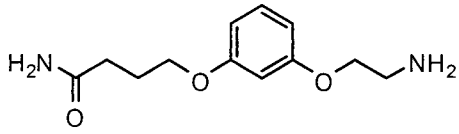
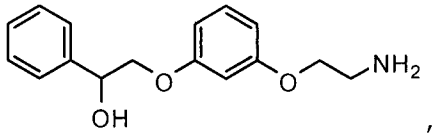
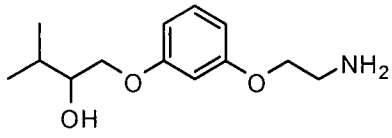
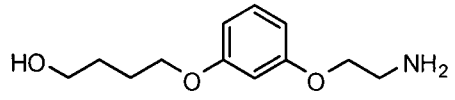
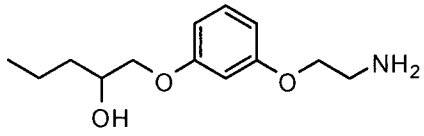
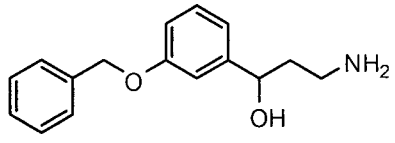
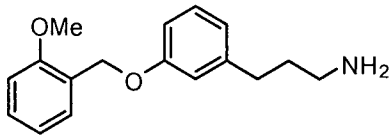
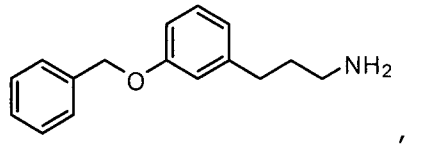
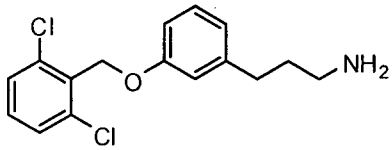
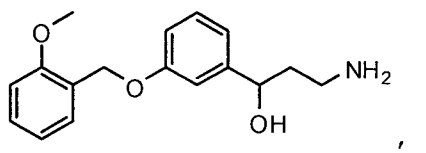
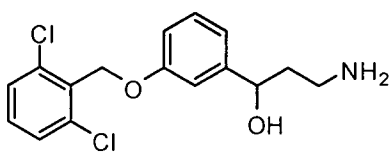
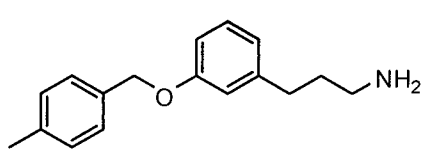
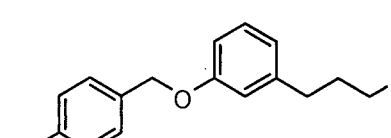
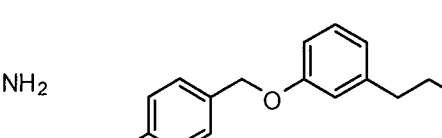







550

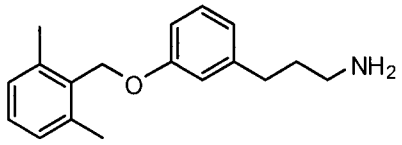
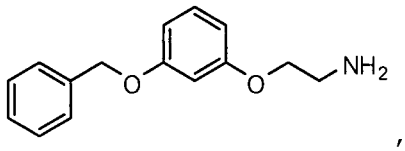
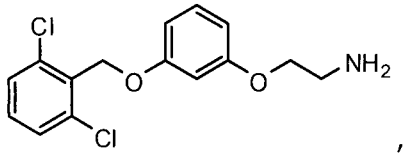
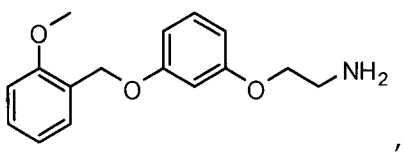
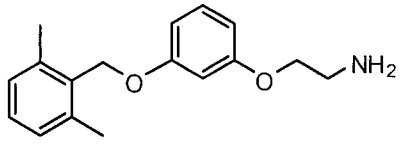
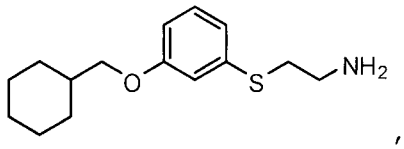
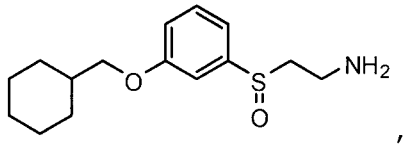
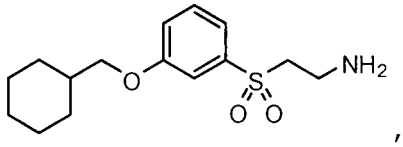
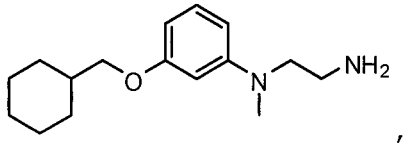
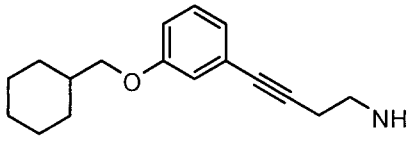
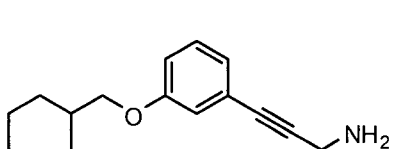
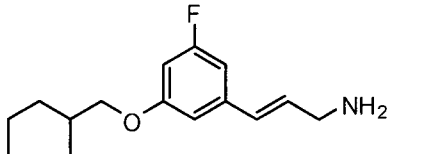
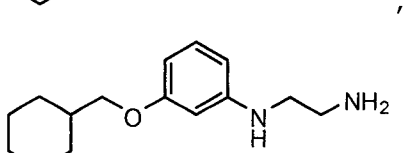
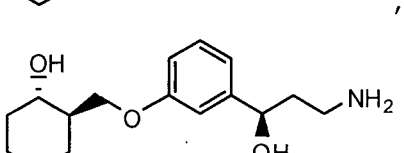
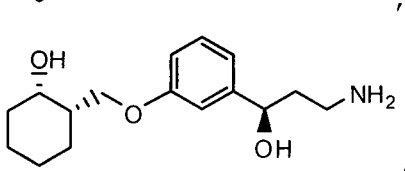
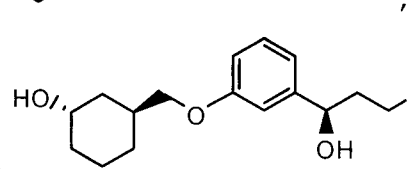

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

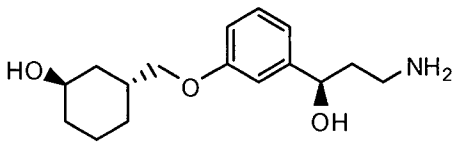
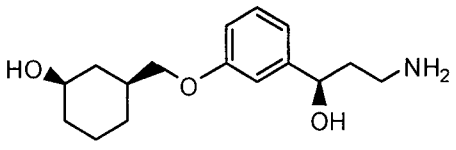
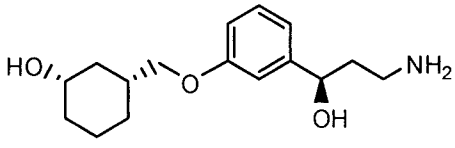
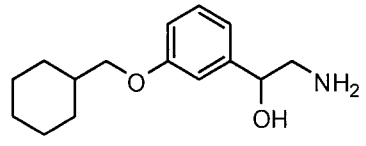
,

,

,

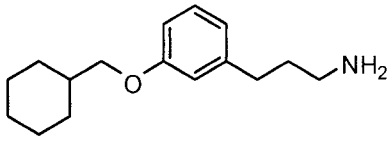
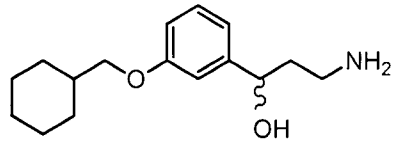
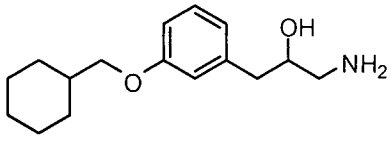
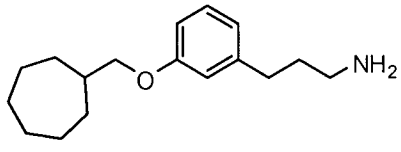
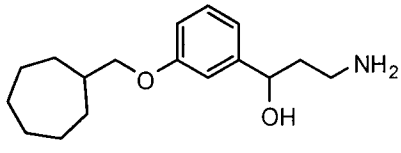
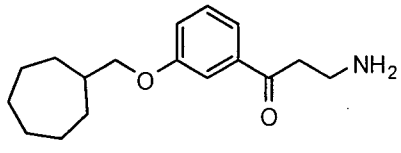
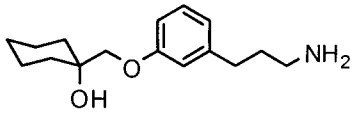
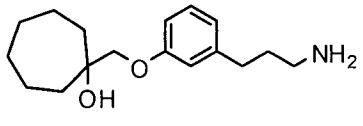
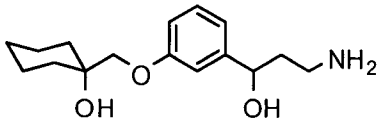
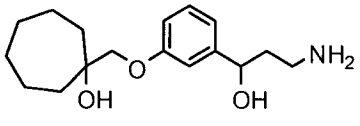
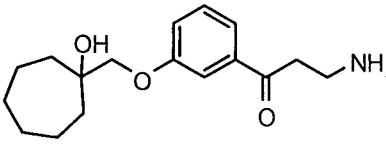
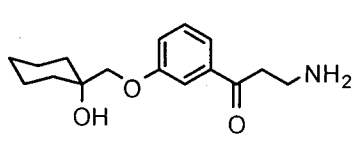
,

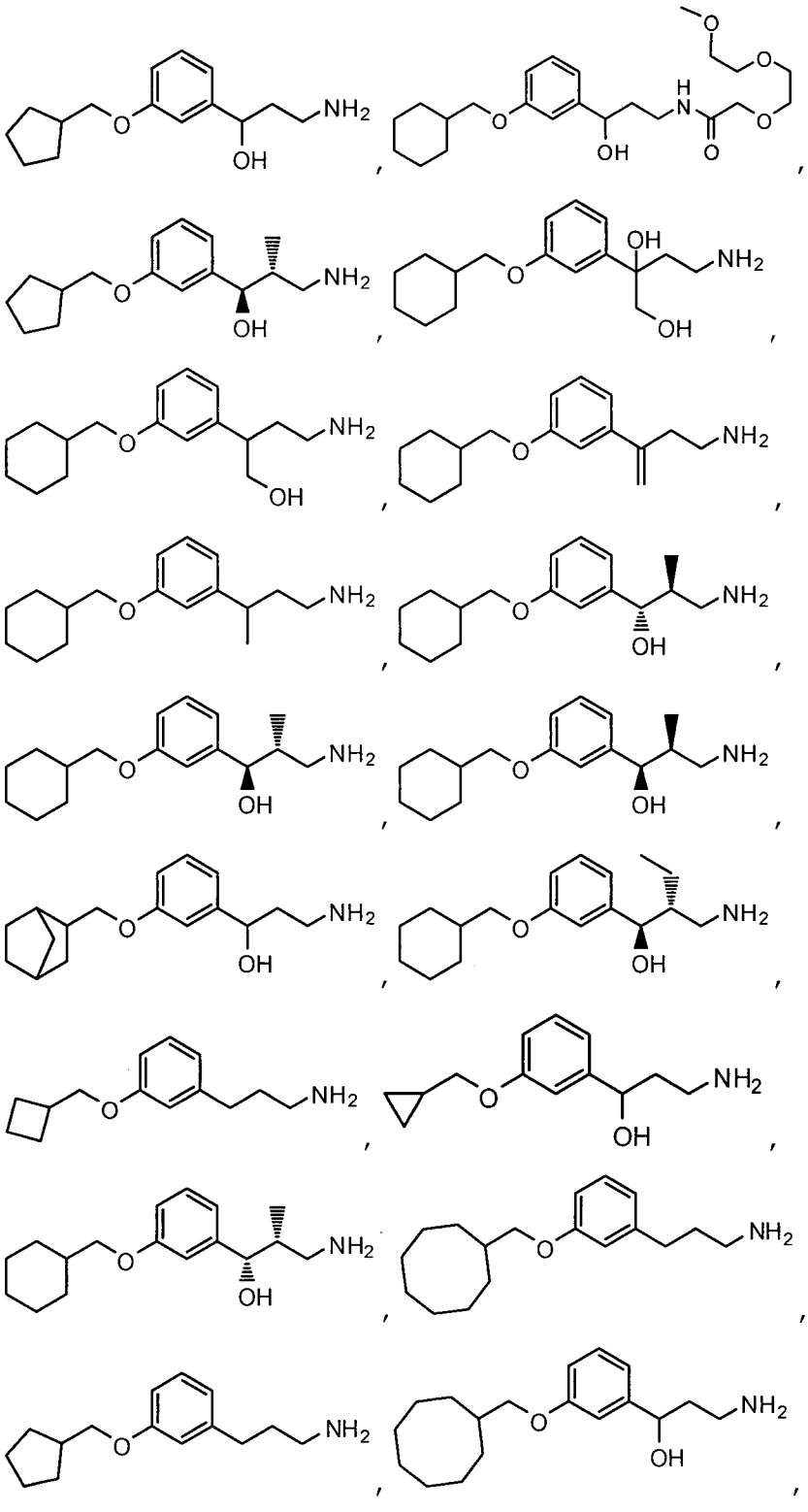

















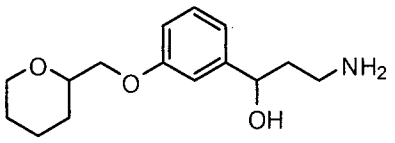
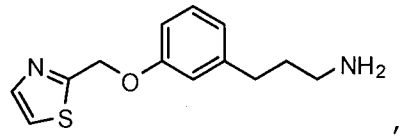
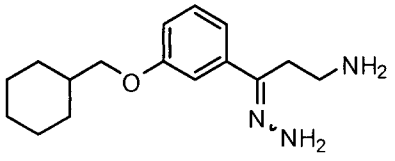
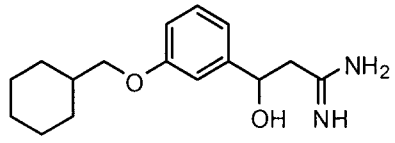
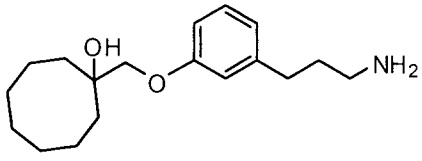
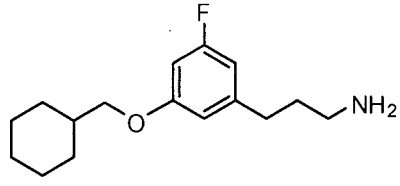
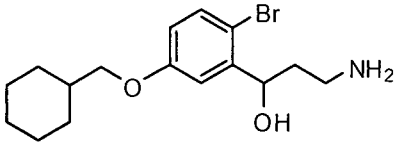
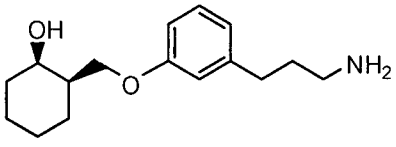





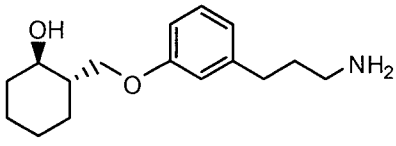
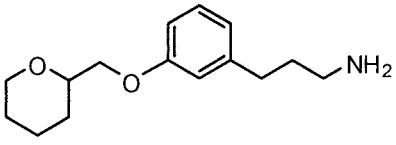
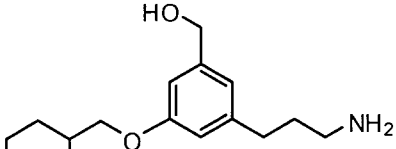
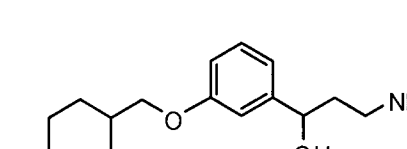
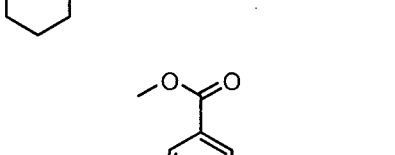
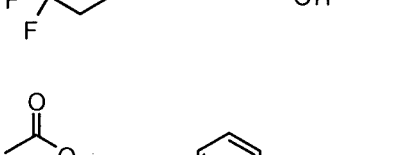
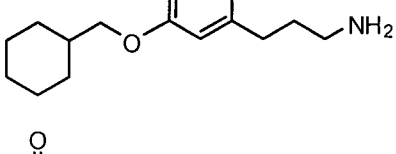
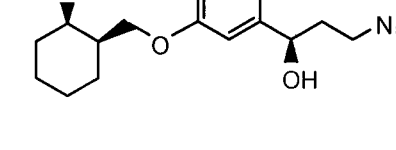
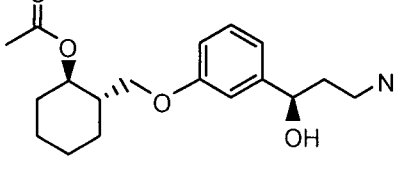
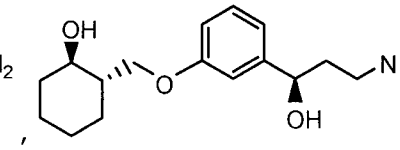
y

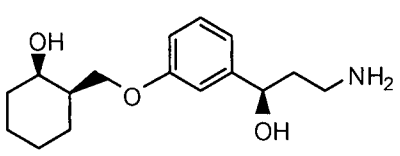
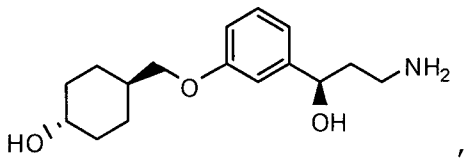
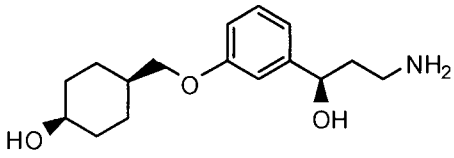
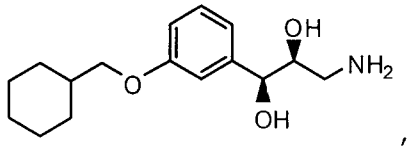
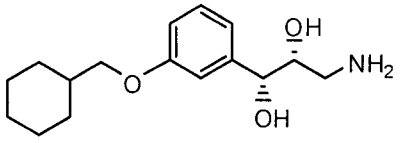
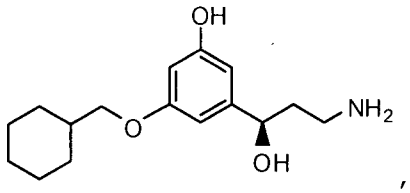
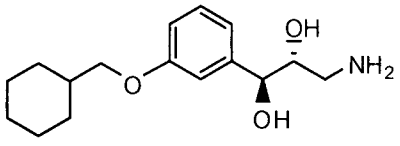
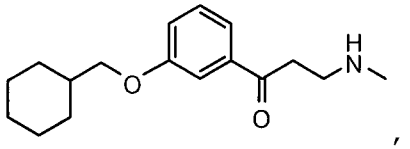
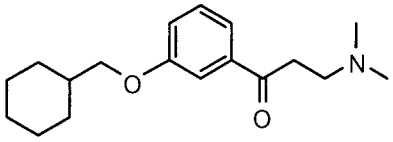
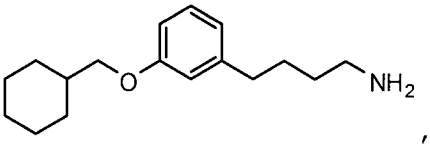
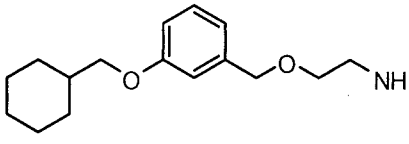
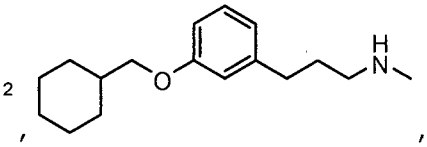
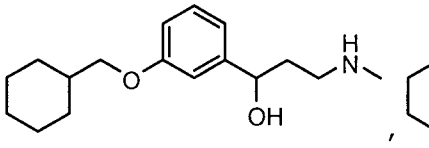
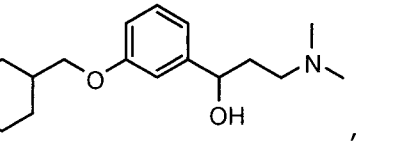
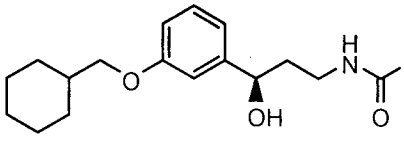
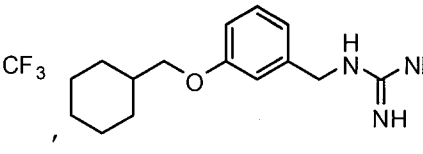
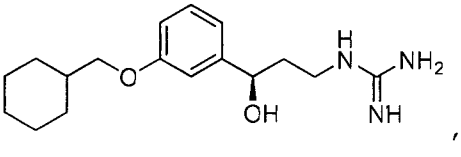
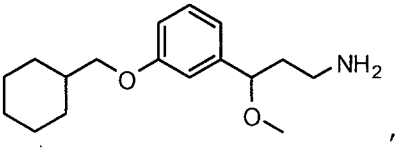
62. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

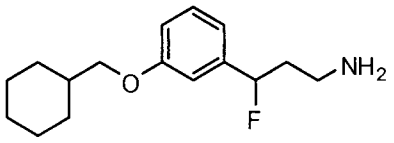
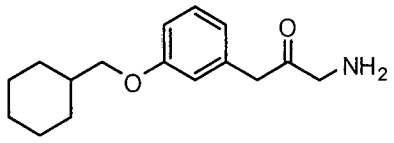
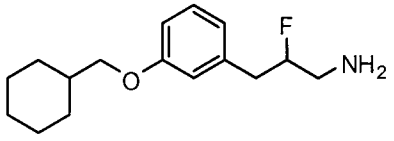
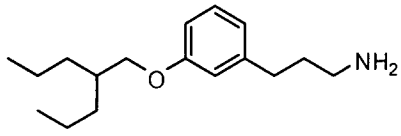
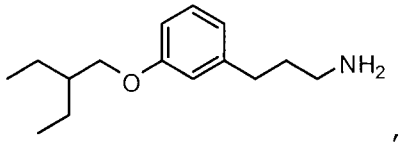
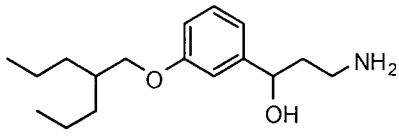
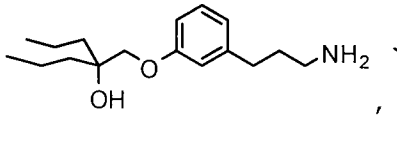
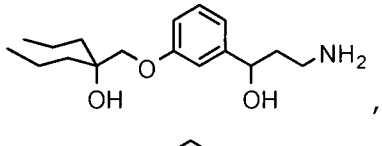
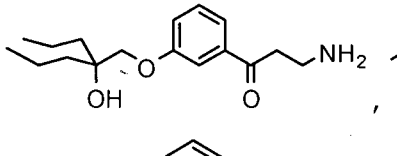
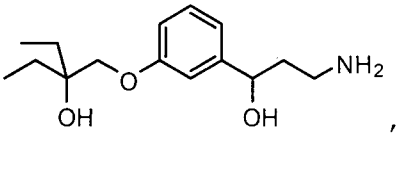
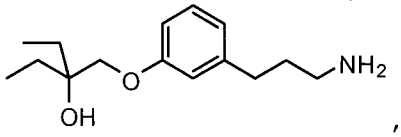
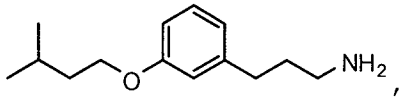
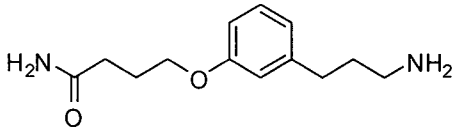
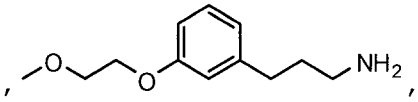
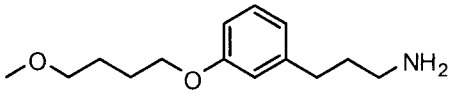
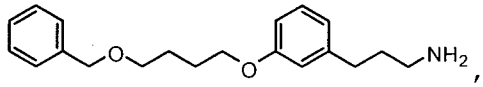
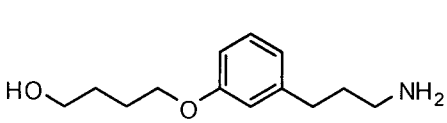
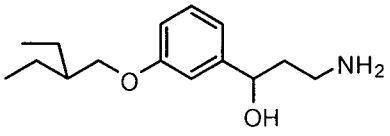
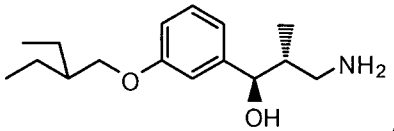
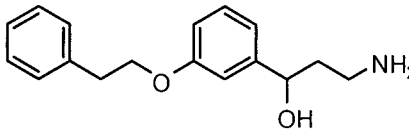
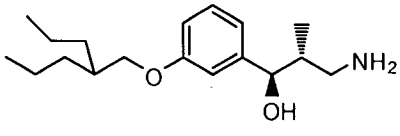
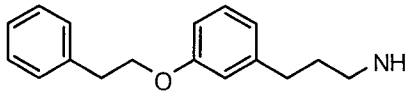













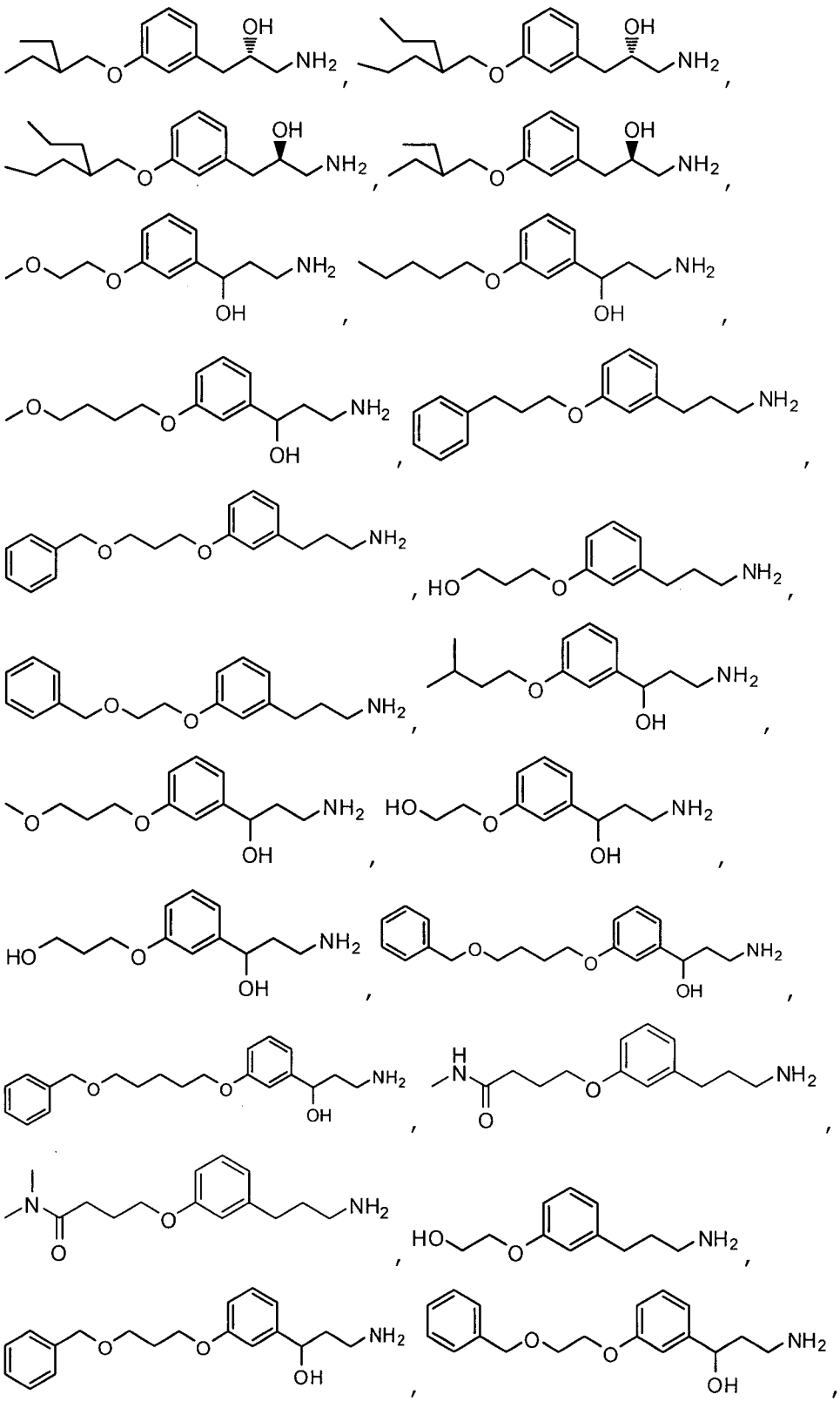


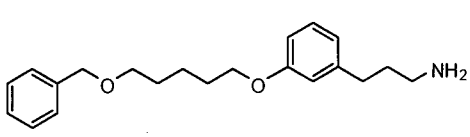
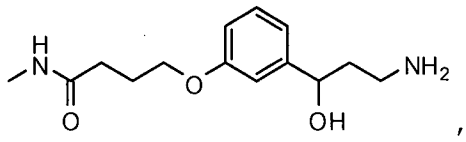
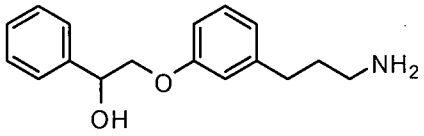
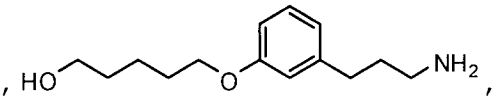
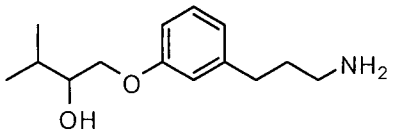
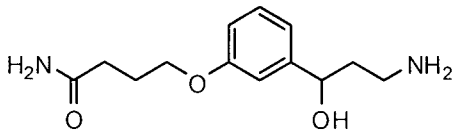
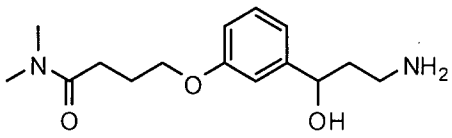
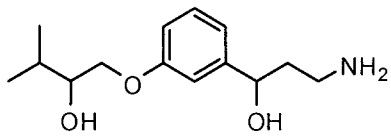
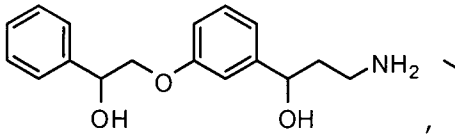
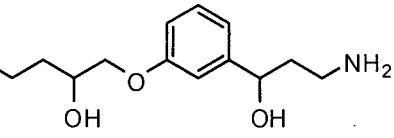
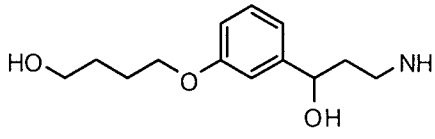
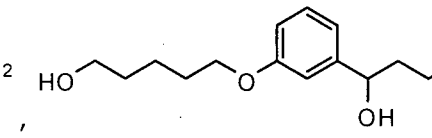
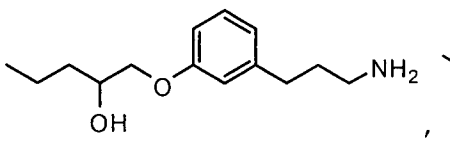
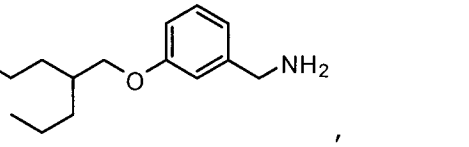
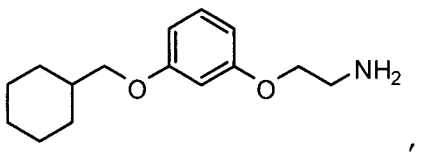
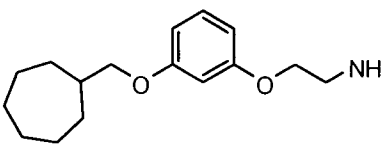
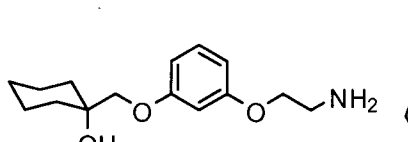
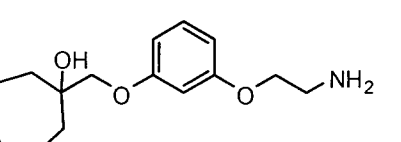
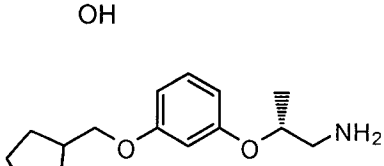
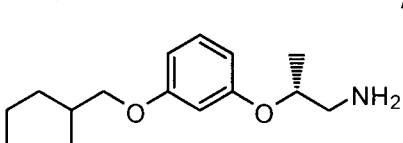









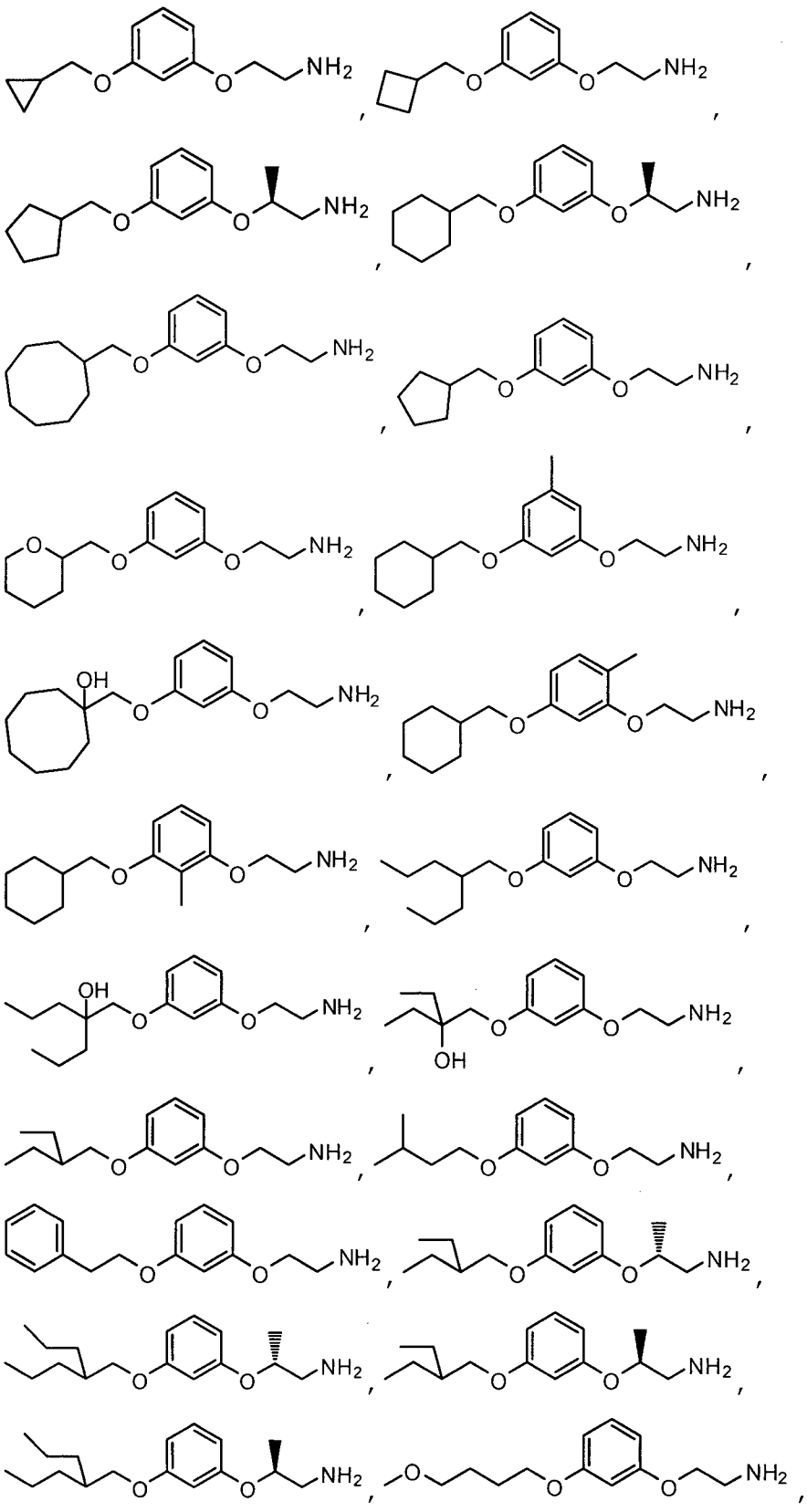



















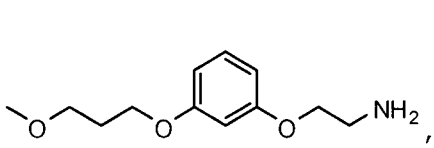
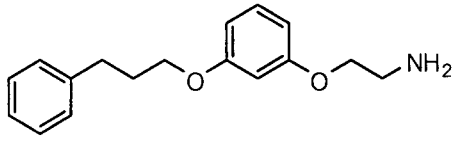
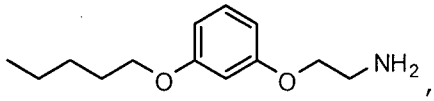
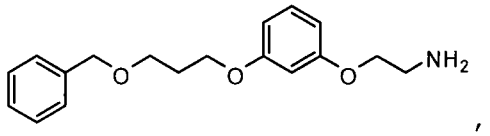
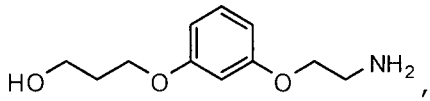
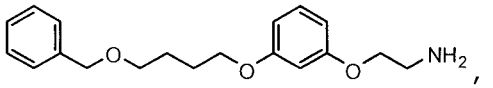
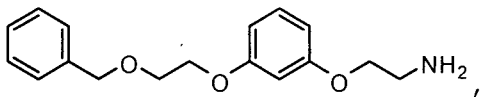
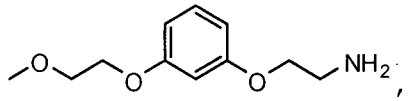
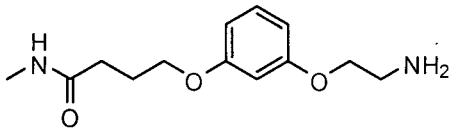
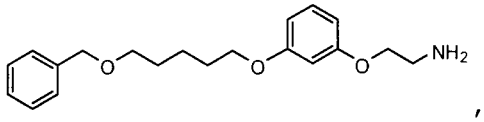
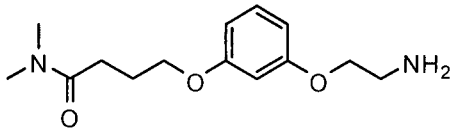
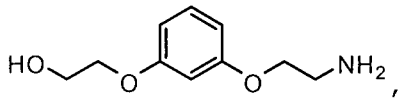
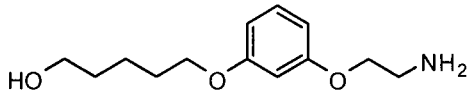
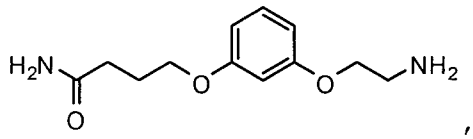
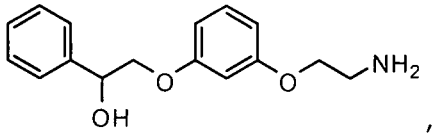
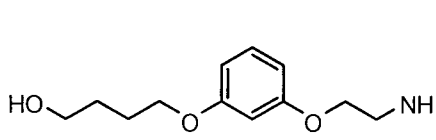
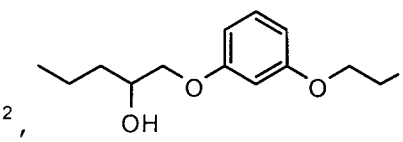
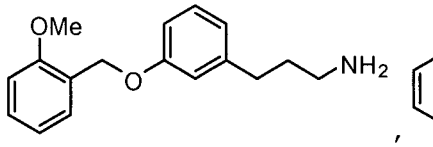
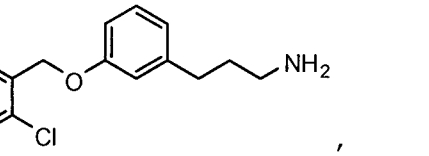
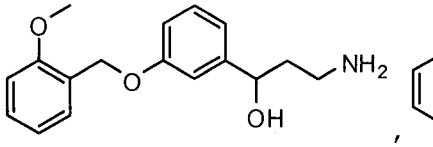
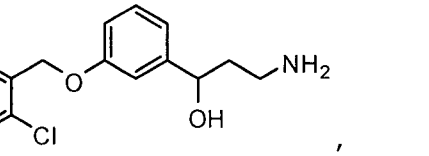

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



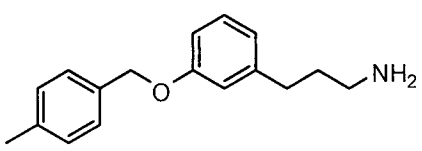
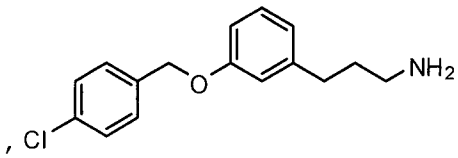
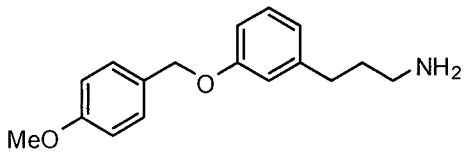
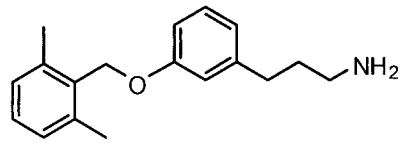
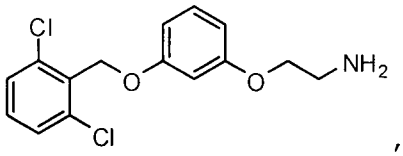
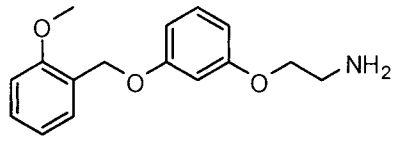
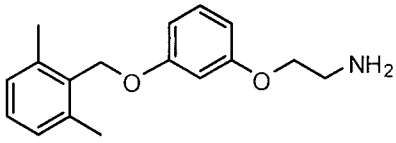
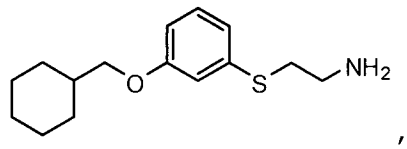
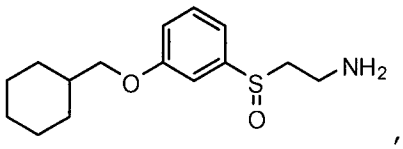
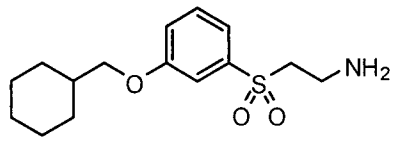
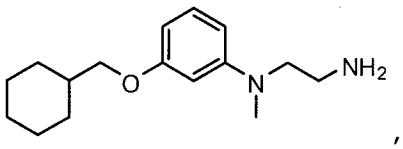
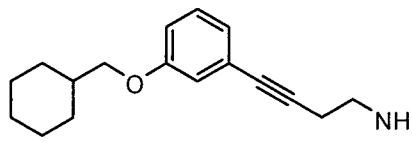
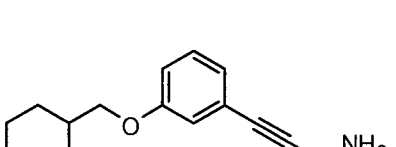
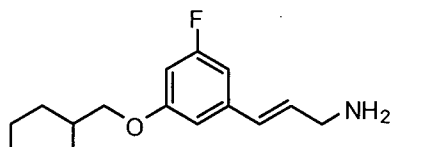
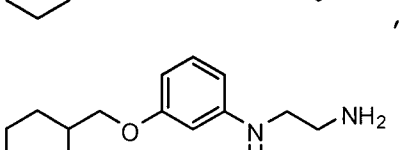


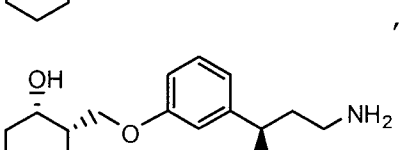
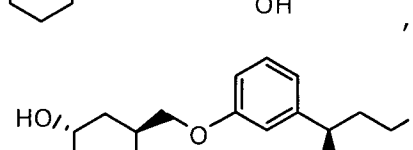
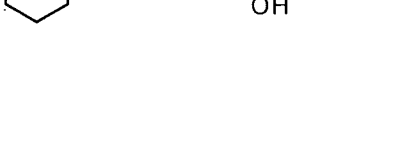


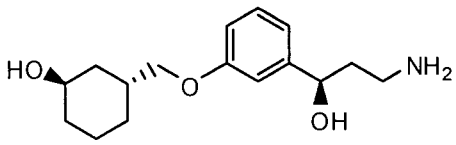
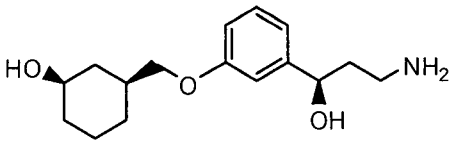
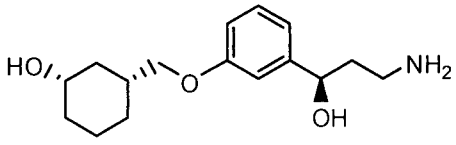
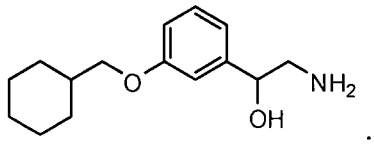

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

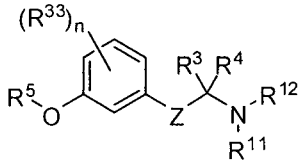
,





y


63. Un método de modulación del flujo de cromóforo en un ciclo de retinoides que comprende la introducción en un sujeto de un compuesto de la fórmula (F) o uno de sus tautómeros, estereoisómeros, isómeros geométricos o una de sus solvatos, hidratos, sales, N-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables:


fórmula (F)

en donde,

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$ 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, alquenilo, 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_1-$C_1$5, carbociclialquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo;

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-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-N(R^{30})-$, $-C(=O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 forman juntos un enlace directo, y R^{10} y R^2 forman juntos un enlace directo para proveer un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{23}$, $-C(NH)NH_2$, SO_2R^{23}, CO_2R^{23} o $SO_2NR^{28}R^{29}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} está seleccionado, de modo independiente, de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno, de modo independiente, hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} están seleccionados cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado, de modo independiente, de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

64. Un método de inhibición de la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de la fórmula (F).

65. Un método de inhibición de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastones de la retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de la fórmula (F).

66. Un método de inhibición de la degeneración de una célula retinal en una retina que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de la fórmula (F).

67. El método de acuerdo con la reivindicación 66, en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal.

68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

FIG. 1

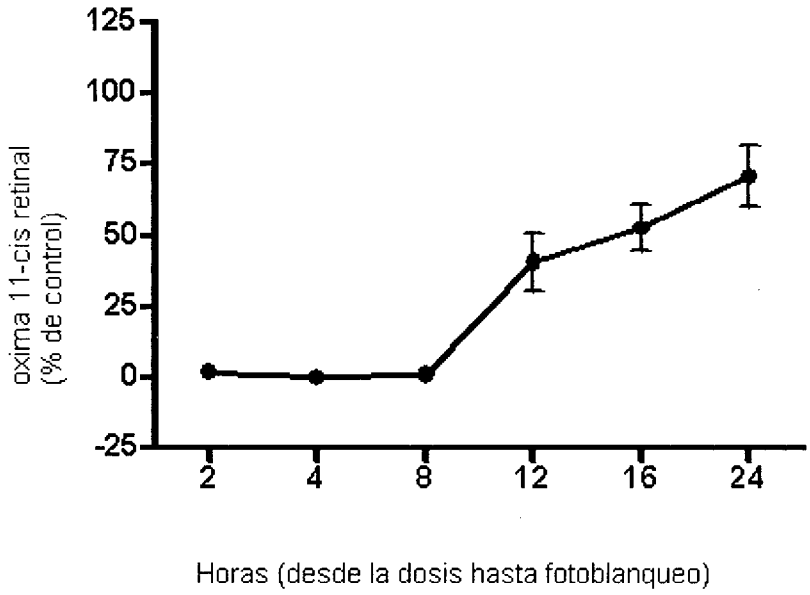

125
100
75
50
25
0
-25
oxima 11-cis retinal
(% de control)
2
4
8
12
16
24
Horas (desde la dosis hasta fotoblanqueo)

FIG. 2

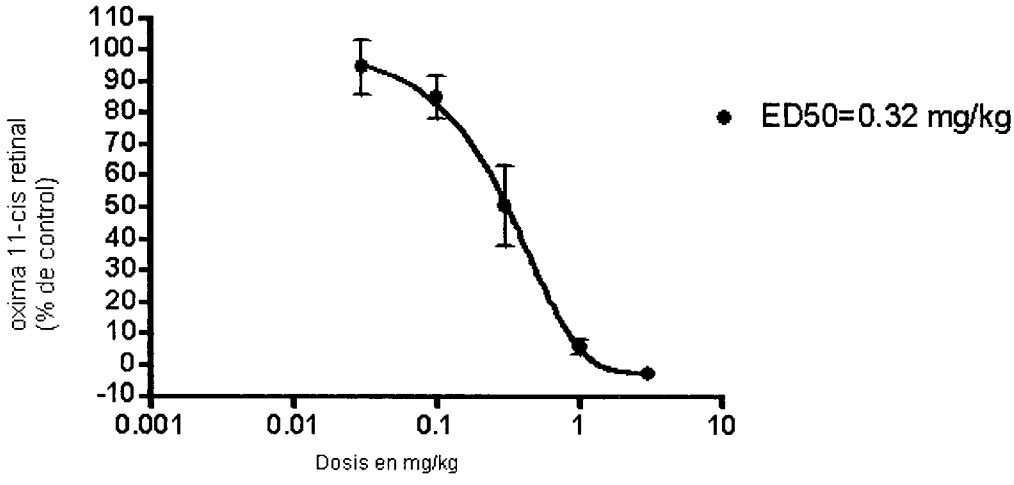

110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
0.001
0.01
0.1
1
10
oxima 11-cis retinal
(% de control)
Dosis en mg/kg
ED50=0.32 mg/kg

FIG. 4

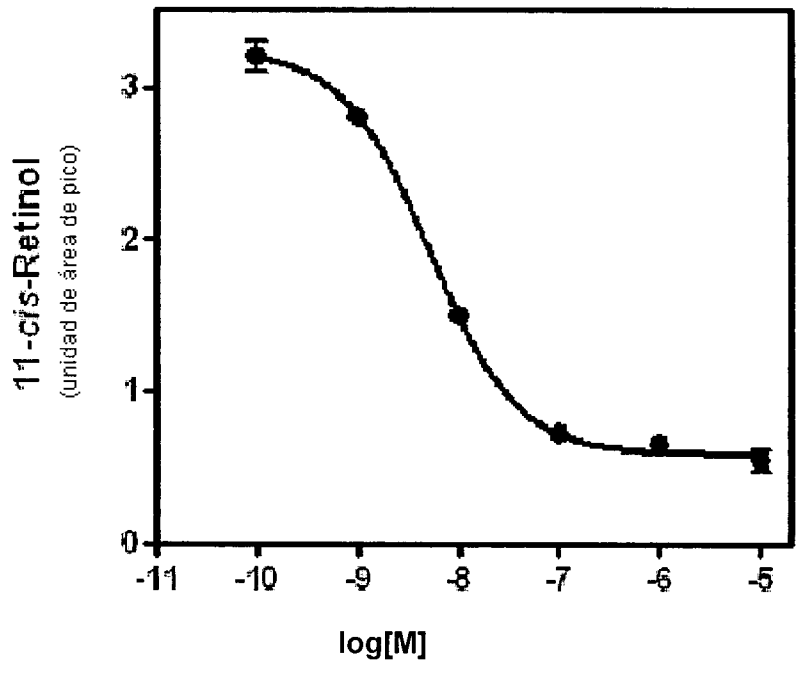


FIG. 6

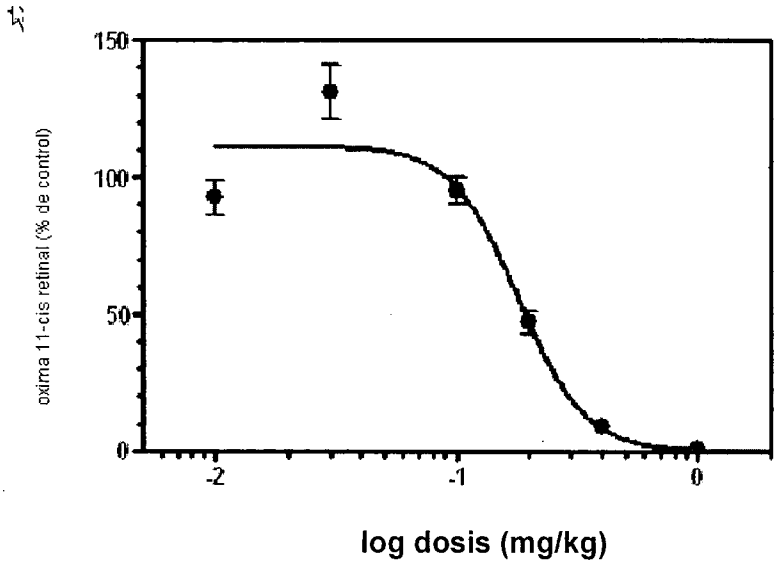

oxima 11-cis retinal (% de control)
150
100
50
0
-2
-1
0
log dosis (mg/kg)

FIG. 9

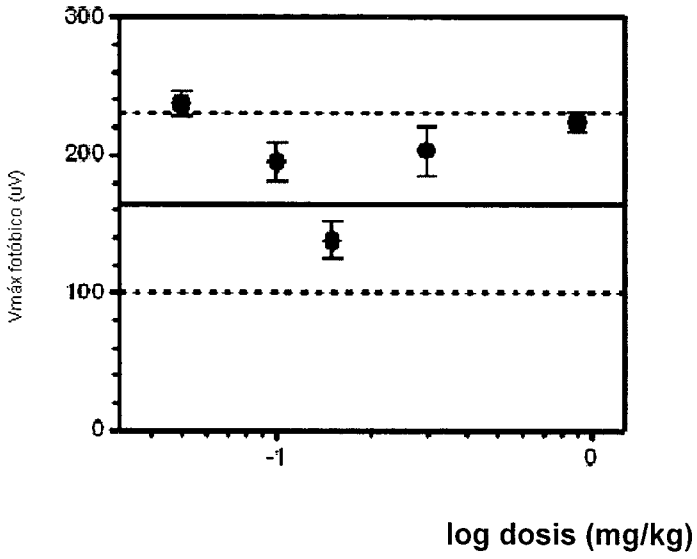
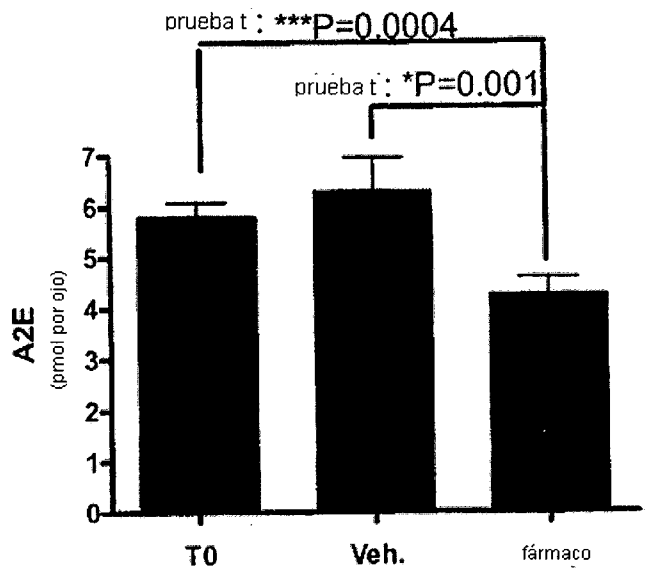


Fig.
11



n=14-15

**

Análisis de una vía del valor P de varianza | 0.0061

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/11421

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07F 5/00 (2008.04)
USPC - 564/20
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - C07F 5/00 (2008.04)
USPC - 564/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
IPC(8) - C07C 337/00, 335/00, 273/00, 275/00; A01N 43/26, 47/10, 37/34 (2008.04)
USPC - 564/28, 29, 45, 49; 504/295, 305, 310

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWest (PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB); Google
Search Terms Used:
alkoxy phenyl, amino aryl, mabuterol, carbocyclic benzylamine alkoxy, stable 11 cis retinol inhibitor, non retinal anti glaucoma drug

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,162,943 A (LUI et al.) 19 December 2000 (19.12.2000) abstract	1-27, 31-35, 37-40, 42, 43, 45-68
Y	US 5,049,587 A (OKAMOTO et al.) 17 September 1991 (17.09.1991) col 2	1-27, 31-35, 37-40, 42, 43, 45-68
Y	WO 99/016783 A1 (BLANER et al.) 08 April 1999 (08.04.1999), page 7, 73, 104	28-30, 36, 41, 44
Y	US 6,713,458 B1 (YERXA et al.) 30 March 2004 (30.03.2004), col 12	28-30, 36, 41, 44
Y	WO 95/19952 A1 (BRON et al.) 27 July 1995 (27.07.1995), abstract	7-9, 11, 12, 17-19, 23, 24, 26, 61, 62
Y	WO 2004/013082 A2 (LOBER et al.) 12 February 2004 (12.02.2004), abstract	14-17, 19
Y	US 4,214,001 A (ENGELHARDT et al.) 22 July 1980 (22.07.1980), col 2, formula (II)	20-25
Y	US 2003/0032078 A1 (TRAVIS) 13 February 2003 (13.02.2003), para [0002-0450]	31-37, 39-48, 50-60, 63, 65-68
Y	US 2002/0058685 A1 (HAMILTON) 16 May 2002 (16.05.2002), para [0156-0224]	47, 49-51 and 64
Y	US 2003/0186961 A1 (HAMILTON et al.) 02 October 2003 (02.10.2003), para [0132-0407]	52-56, 65-68

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 December 2008 (08.12.2008)	23 DEC 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

579

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 April 2009 (09.04.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/045479 A1

(51) International Patent Classification:
C07F 5/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/011421

(22) International Filing Date: 3 October 2008 (03.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/977,957	5 October 2007 (05.10.2007)	US
61/066,353	19 February 2008 (19.02.2008)	US
61/043,127	7 April 2008 (07.04.2008)	US
61/051,657	8 May 2008 (08.05.2008)	US
61/060,083	9 June 2008 (09.06.2008)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ACUCELA INC.** [US/US]; 21720 23rd Drive SE, Suite 120, Bothell, WA 98021 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **SCOTT, Ian, L.** [US/US]; 22906 111th Street Southeast, Monroe, WA 98272 (US). **KUKSA, Vladimir, A.** [RU/US]; 5017 15th Avenue Northeast, Apt. 101, Seattle, WA 98105 (US). **ORME, Mark, W.** [US/US]; 10715 Palatine Avenue North, Seattle, WA 98133 (US). **LITTLE, Thomas** [US/US]; 18619 Northeast 100th Court, Redmond, WA 98052 (US). **GALL, Anna** [US/US]; 20051 170th Avenue Northeast, Woodinville, WA 98072 (US). **HONG, Feng** [US/US]; 10042 Main Street. Apt 301, Bellevue, WA 98004 (US).

(74) Agent: **CARLSON, Kurt, W.**; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).

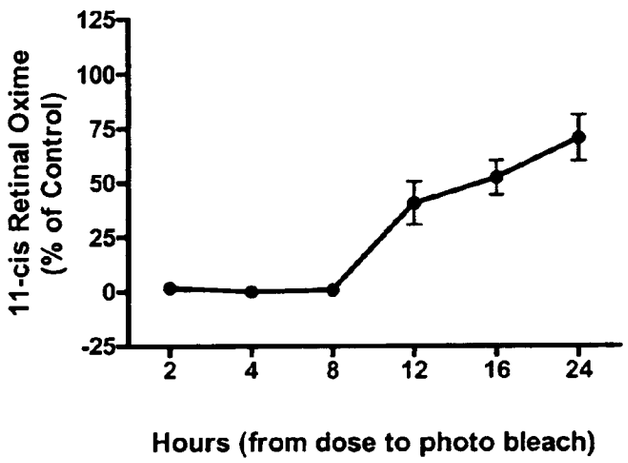
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH,

[Continued on next page]

(54) Title: ALKOXY COMPOUNDS FOR DISEASE TREATMENT

FIG. 1



(57) Abstract: The present invention relates generally to compositions and methods for treating neurodegenerative diseases and disorders, particularly ophthalmic diseases and disorders. Provided herein are alkoxyl derivative compounds and pharmaceutical compositions comprising these compounds. The subject compositions are useful for treating and preventing ophthalmic diseases and disorders, including age-related macular degeneration (AMD) and Stargardt's Disease.

WO 2009/045479 A1

GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-037447- -00000-0000

Fecha: 2010-04-05 15:14:34 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 581

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ACUCELA INC

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 037447
	Solicitud internacional	PCT/US2008/011421
	Fecha inicio fase nacional	05/05/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	06388

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 14 MAYO 2010
adpa11