PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE Nº** 10-53441

54. **TÍTULO** **COMPUESTOS DERIVADOS DE AMINA PARA TRATAR ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTÁLMICOS.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/135

71. **SOLICITANTE** **ACUCELA INC.**

DOMICILIO Bothell, Washington, Estados Unidos de América

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

22. **BOGOTÁ, D.C.**

01-06-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 672

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

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

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II

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

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/012060** Fecha **22 de octubre de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/058216 A1** Fecha **07 de mayo de 2009**

6 TITULO (54) **COMPUESTOS DERIVADOS DE AMINA PARA TRATAR ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTÁLMICOS.**

Clasificación Internacional (51) A61k 31/135 ;31/18; A61P 11/06

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**1 de noviembre de 2007**	**60/984,667**

9 Comprobante de pago No. 10-24,867 // 10-24,868 // 10-24,869 // 10-24,888 // 10-24,968 // 10-25,071 // 10-25,102 // 10-25,103 **Fecha** TODOS DE 5 DE ABRIL DE 2010

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No.
Por la cual se declara abandonada una solicitud

Rad. PCT/10-48907

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el día 26 de abril de 2010 con el N° 10-048907-00000-0000, el doctor Mauricio Patiño Bonnet, presentó la solicitud de patente de invención titulada "COMPLEJO CON EFICIENCIA DE ASIMILACION AVANZADA PARA HUMANOS Y UTILIZACION", correspondiente a la solicitud internacional PCT/HU2007/000088 de fecha 26 de septiembre de 2007, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que de conformidad con lo dispuesto en el articulo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicación de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma de la solicitud, de acuerdo con lo previsto en el articulo 38 de la mencionada decisión.

TERCERO: Que como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, la Dirección de Nuevas Creaciones de esta Superintendencia, mediante oficio N° 6157, notificado por fijación en lista el día 07 de mayo de 2010, y en virtud de lo dispuesto en el artículo 39 de la Decisión 486, requirió al solicitante para que dentro del término de dos meses complementara su solicitud en cuanto al cumplimiento de los requisitos establecidos en los artículos 26 y 27 de la misma norma.

CUARTO: Que el articulo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, establece que: *"(...) Si a la expiración del término señalado, el solicitante no completa los requisitos indicados, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación. Sin perjuicio de ello, la oficina nacional competente guardará la confidencialidad de la solicitud".*

QUINTO: Que el requerimiento a que alude el tercer considerando de esta Resolución no fue atendido por parte del solicitante, por lo que este Despacho considera abandonada la solicitud en los términos del mencionado artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y, en consecuencia,

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10.
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

ANEXOS

INVENTORES

1.) **SCOTT, Ian, L.**
(22906 111th Street Southeast, Monroe, Washington 98272, Estados Unidos de América);

2.) **KUKSA, Vladimir, A.**
(16618 Juanita Drive En, Apt. 201b, Kenmore, Washington 98028, Estados Unidos de América);

3.) **ORME, Mark, W.**
(10715 Palatine Avenue N, Seattle, Washington 98133, Estados Unidos de América);

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

5.) **LITTLE, Thomas, L., Jr.**
(18619 En 100th Ct., Redmond, Washington 98052, Estados Unidos de América);

6.) **KUBOTA, Ryo**
(5716 En 56th Street, Seattle, Washington 98105, Estados Unidos de América).

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No.

Por la cual se declara la caducidad de una patente

Rad. PCT/04-56825

QUINTO: Que el término de gracia de 6 meses, a que hace referencia la norma en mención, venció el día 04 de junio de 2010.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Declarar la caducidad de la patente titulada "PROCESO PARA EL TRATAMIENTO DE UN MEDIO ACUOSO QUE CONTIENE CICLOHEXANONA OXIMA Y CICLOHEXANONA", concedida dentro del trámite del expediente Rad. PCT/04-56825.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de DSM IP ASSETS B.V., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

ARTICULO TERCERO: Una vez quede en firme esta providencia, hacer las anotaciones correspondientes en los libros de registro de Propiedad Industrial y archivar el expediente.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Cra. 11 No. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

202088

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 382 26 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

RESUMEN

Se proporcionan compuestos derivados de amina, composiciones farmacéuticas de ellos y métodos para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt, usando dichos compuestos y composiciones.

17

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No.

Por la cual se declara la caducidad de una patente

Rad Nº 03-51020

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Declarar la caducidad de la patente titulada "COMPOSICIONES ANTIACIDAS LÍQUIDAS CON ADYUVANTES ANTIMICROBIANOS", concedida dentro del trámite del expediente Rad. No. 03-51020.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora JIMENA ESCOBAR URIBE, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de MCNEIL-PPC, INC., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

ARTICULO TERCERO: Una vez quede en firme esta providencia, hacer las anotaciones correspondientes en los libros de registro de Propiedad Industrial y archivar el expediente.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
JIMENA ESCOBAR URIBE
Cra. 11 No. 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

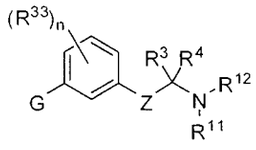
202088

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 5870000
Fax: 382 26 95. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de fórmula (A), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (A)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

608

- El elemento de partición se fija con respecto a la cápsula.

El elemento porta cartuchos que especifica la anterioridad D1 comprende (ver figura 1) una pluralidad de paredes **1**, medios para dispensar la bebida **1a**, medios para suministrar un fluido dentro de la cápsula **5b**, una pared perforable **3a** del cartucho y medios para perforar dicha pared **5a**, donde los medios para perforar **5a** se fijan con respecto a la cápsula **1**, y la pared **3a** es movible entre una posición de descanso (Fig. 1) y una posición en la que es presionada contra las protuberancias **5a** (pág. 3 líneas 17 a 28). La única diferencia entre la anterioridad D1 y la materia solicitada es que la anterioridad no contempla un elemento para particionar el volumen interno de la cápsula.

El efecto técnico que consigue esta diferencia es que se puede ajustar el volumen interno de la cápsula a la cantidad requerida de producto alimenticio sin necesidad de cambiar el tamaño de la cápsula.

Por lo tanto se puede considerar que el problema que se intenta resolver con la presente solicitud seria la necesidad de estandarizar el tamaño de una cápsula de manera que esta pueda ser utilizada en una máquina automática de dispensación de bebidas sin importar la cantidad ni el producto alimenticio que contenga la cápsula.

Las características anteriores ya han sido utilizadas en la cápsula cerrada que enseña el documento D2, como se puede ver, este documento presenta una cápsula **66** (Fig. 6, 7) dentro de la cual se fija un elemento (Fig. 8) para particionar el volumen interno de la cápsula en dos o más volúmenes para alojar al menos dicho producto alimenticio **69** (Flg. 6, 7).

Dado lo anterior seria obvio para el técnico medio en la materia cuando quisiera resolver el problema planteado, utilizar las características del cartucho según enseña D1 junto con el elemento de partición de la anterioridad D2, obteniendo así la cápsula reclamada en el pliego reivindicatorio. Por lo anterior, la solicitud reclamada no parece implicar nivel inventivo según lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO95/25457	1 a 20	Nivel Inventivo
D2	WO03/059778	1 a 20	Nivel Inventivo

Se recomienda, que tenga en cuenta que el replanteamiento de esos apartes NO podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, de acuerdo a lo que establece el artículo 34 de la Decisión 486.

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

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

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

Se encontró como anterioridades los documentos relacionados a continuación que afectan la patentabilidad del objeto de la presente solicitud

N°	Documento*	Título	Fecha de publicación
D1	WO95/25457	PORTE-CARTOUCHE POUR MACHINE A CAFE EXPRESSO	1995-09-28
D2	WO03/059778	CLOSED CAPSULE WITH OPENING MEAN	2003-07-24

*los documentos se anexa al requerimiento

4.1. Información derivada de los antecedentes.

La anterioridad D1 presenta un porta cartucho que comprende al menos una sustancia capaz de formar una sustancia líquida mediante la introducción de un líquido desde una fuente externa. El dispositivo comprende una o más proyecciones y una o más aperturas que permiten fluir al líquido dentro de la cápsula.

La anterioridad D2 se refiere a una cápsula sellada diseñada para que el producto contenido en la misma sea extraído bajo presión en un dispositivo de extracción. La cápsula contiene una sustancia para la preparación de una bebida, un sistema cerrado y medios adentro de este sistema que permiten a la cápsula ser abierta en el momento de su uso.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

En cumplimiento del Art. 14 D486 se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada de la solicitud en estudio.

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud plantea que las cápsulas desechables disponibles para la preparación de bebidas no están adaptadas para la utilización en una máquina automática por dos razones principales: no posee medios para perforar la película que recubre la cápsula y, la cápsula no presenta un tamaño estándar pues el tamaño depende del producto y la cantidad del mismo contenido en la cápsula.

Para resolver lo anterior, las reivindicaciones 1 a 20 reclaman una cápsula desechable para preparar una bebida a partir de un producto alimenticio que comprende: una pluralidad de paredes, medios para dispensar la bebida, medios para suministrar un fluido dentro de la cápsula, una película para aislar dichos medios de suministro del ambiente externo y medios para perforar dicha película, caracterizada porque:

- Los medios para perforar la película se fijan con respecto a la cápsula y
- Al menos una porción de la película es movible entre una posición de descanso y una posición donde se engrana con los medios de perforación.
- Comprende al menos un elemento para particionar el volumen interno de la cápsula dentro de dos o más volúmenes para alojar al menos dicho producto alimenticio.

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

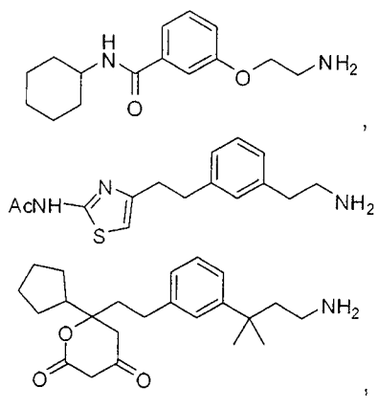
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34} alquilo, o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



610

Para solucionar los anteriores problemas la presente solicitud describe una cápsula desechable para la preparación de una bebida de un producto alimenticio alojado allí, cuya cápsula comprende una pluralidad de paredes y medios para dispensar la bebida, caracterizado en que comprende medios para perforar la película que se suministra en la pared de la cápsula y al menos un elemento para la partición del volumen interno en dos o más espacios.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC B65D 81/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La solicitud tiene como objeto el proporcionar una cápsula desechable con medios de perforación y con al menos un elemento para particionar el volumen. Dado que tales elementos son características esenciales del objeto, deben relacionarse en la reivindicación principal no en la reivindicación 13 tal como aparece en la solicitud.

Con relación a la reivindicación 1, se encuentra que no hay una definición clara de la cápsula. En primer lugar, la reivindicación se refiere de forma general a unos medios los cuales no están definidos estructuralmente, es decir que no se ha especificado a que se refieren tales medios.

De otro lado, la reivindicación debe especificar la estructura física de la cápsula aclarando la disposición de componentes y la relación estructural entre los mismos. Igualmente se recalca que en la reivindicación deben aparecer todas las características esenciales de la invención.

Las reivindicaciones dependientes deben evaluarse dado que algunas de las características especificadas en estas reivindicaciones deben incluirse en la reivindicación principal (por ejemplo las reivindicaciones 3 a 7, 13, etc.) y algunas otras deben definirse de forma más clara (por ejemplo la reivindicación 7).

Las reivindicaciones 19 y 20 no son aceptables dado que repiten la materia de las reivindicaciones 11 y 13, lo cual afecta la concisión del pliego.

Finalmente, las reivindicaciones 21 a 24 no son aceptables por cuanto la materia especificada en tales reivindicaciones se refiere a la forma de utilización (uso) de la cápsula lo cual no puede protegerse por patente.

En conclusión, las reivindicaciones no cumplen con los requisitos que exige el artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la solicitud internacional fue presentada el 17 de Septiembre de 2004, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados con fecha de publicación anterior a esta. Se realizó búsqueda de documentos relevantes dentro del estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el Art. 16 D 486, y las excepciones fijadas en el Art. 17 de la misma.

Aún cuando la solicitud presenta problemas de claridad, se realizo una búsqueda parcial que se complementará cuando se realicen los ajustes a la solicitud.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 672

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[x] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[x] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

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

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2008/012060** Fecha **22 de octubre de 2008**

Publicación Internacional No. **WO 2009/058216 A1** Fecha **07 de mayo de 2009**

6 TITULO (54) **COMPUESTOS DERIVADOS DE AMINA PARA TRATAR ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTÁLMICOS.**

7 Clasificación Internacional (51) A61k 31/135

8 Prioridad SI [x] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**1 de noviembre de 2007**	**60/984,667**

9 Comprobante de pago No. **10-24,867 // 10-24,868 // 10-24,869 // 10-24,888 // 10-24,968 // 10-25,071 // 10-25,102 // 10-25,103** **Fecha** **TODOS DE 5 DE ABRIL DE 2010**

10 ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

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

As. P-2556

ANEXOS

INVENTORES

1.) SCOTT, Ian, L.
(22906 111th Street Southeast, Monroe, Washington 98272, Estados Unidos de América);

2.) KUKSA, Vladimir, A.
(16618 Juanita Drive En, Apt. 201b, Kenmore, Washington 98028, Estados Unidos de América);

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

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

5.) LITTLE, Thomas, L., Jr.
(18619 En 100th Ct., Redmond, Washington 98052, Estados Unidos de América);

6.) KUBOTA, Ryo
(5716 En 56th Street, Seattle, Washington 98105, Estados Unidos de América).

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,867
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 672

***** 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	353190121	31/03/2010	84,790,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	706,000.00
		TOTAL : $	706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

P-2556
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-053441- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 672

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,868
FECHA : ABRIL 5 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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	706,000.00
		TOTAL : $	706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 672

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,869
FECHA : ABRIL 5 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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	706,000.00
		TOTAL : $	706,000.00

SON: SETECIENTOS SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760[illegible]

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-053441- -00000-0000

Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 672

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,888
FECHA : ABRIL 5 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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

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

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 24,968
FECHA : ABRIL 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 672

***** 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	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

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

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

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 672

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,071
FECHA : ABRIL 5 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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** 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	20,000.00
		TOTAL : $	20,000.00

SON: VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 672

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,102
FECHA : ABRIL 5 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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** 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.

9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 672

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 25,103
FECHA : ABRIL 5 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. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353190121	31/03/2010	84,780,000.00

***** 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.

10

A/9-165

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 Once del Circulo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA concide con su Original que he tenido a la vista
30 ABR 2010
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.
11

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

Sam Reed

Sam Reed, Secretary of State

11

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

COLOMBIA

Carrera 11 N° 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 / signature Ryo Kubota, President and Chief Executive Officer

Como Notario Once del Círculo de Bogotá D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que me fue exhibido a la vista.
30 ABR 2010
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

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

2/2/10

12

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 acreditan 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 23rd 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.

Ryo 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

Notaría Once del Círculo de Bogotá, D.C. Hago constar que esta FOTOCOPIA ES AUTÉNTICA CON SU ORIGINAL que he tenido a la vista.
09 ABR 2010
Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTA D.C.
NOTARIA 11

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

Ryo Ettridge Pentland
2/25/10

13

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 Bothell, Washington, Estados Unidos de América, identificado con el documento anterior.

Como Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista
ABR 2010
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.
NOTARIA 11

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

14

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. Pent

CERTIFICADO

Como Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que me fue exhibido a la vista.

30 ABR 2010

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ, D.C.
NOTARIA 11

15

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

Como Notario Once del Círculo de Bogotá, D.C. hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista

30 ABR 2010

Guillermo Chávez Cristancho
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.

16

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

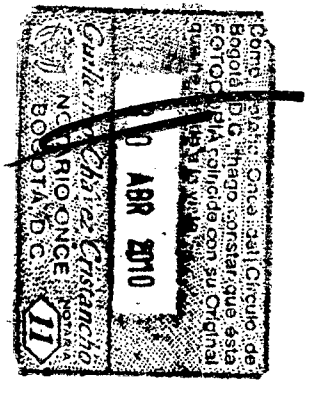
2010 MAR 25 A 10:32

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

013198

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS



RESUMEN

Se proporcionan compuestos derivados de amina, composiciones farmacéuticas de ellos y métodos para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt, usando dichos compuestos y composiciones.

17

COMPUESTOS DERIVADOS DE AMINA PARA TRATAR ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTÁLMICOS

REFERENCIAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense Nº 60/984.667, presentada el 1 de noviembre de 2007, la cual se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

[0003] La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) afecta entre diez y quince millones de pacientes en los Estados Unidos, y constituye la principal causa de ceguera en las poblaciones de edad avanzada de todo el mundo. La 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: forma seca y forma húmeda. La forma seca es más común que la húmeda; aproximadamente el 90% de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad tienen un diagnóstico de forma seca. La forma húmeda de la enfermedad y la atrofia geográfica, que es el fenotipo de estadio final de la forma seca de AMD, causa la pérdida de visión más grave. Se cree que todos los pacientes que desarrollan la forma húmeda de la AMD han desarrollado previamente la forma seca de la AMD durante

18

un prolongado período de tiempo. Las causas exactas de la AMD aún se desconocen. La forma seca de la AMD puede estar causada por la senescencia y el adelgazamiento de los tejidos maculares asociados con el depósito de pigmentos en el epitelio del pigmento retinal macular. En la forma húmeda de la AMD, aparecen nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina, los cuales forman tejido cicatrizal, sangran y filtran fluidos. La retina superior puede resultar gravemente dañada, lo cual crea áreas de "ceguera" en la visión central.

[0004] Para la inmensa mayoría de los pacientes que padecen la forma seca de AMD, aún no se cuenta con un tratamiento efectivo. Dado que la forma seca de la AMD precede el desarrollo de la forma húmeda de AMD, una intervención terapéutica para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad en la forma seca de la AMD beneficiaría a los pacientes con AMD seca y podría reducir la incidencia de la forma húmeda de la AMD.

[0005] La disminución de la visión notada por el paciente o los rasgos característicos detectados por el oftalmólogo durante un estudio ocular de rutina pueden ser el primer indicador de AMD. La formación de "drusas", o residuos membranosos debajo del epitelio de pigmento retinal de la mácula, suele ser el primer signo físico que señala el desarrollo de AMD. Los síntomas tardíos incluyen la distorsión percibida de líneas rectas y, en los casos avanzados, un área oscura y borrosa, o aparece un área con visión ausente en el centro de la visión; y/o puede haber cambios en la percepción del color.

[0006] También se pueden producir diferentes formas de degeneración macular vinculada con la carga genética en pacientes más jóvenes. En otras maculopatías, los factores que ejercen influencia en la enfermedad son de tipo hereditario, nutricional, traumático, por infección u otros

factores ecológicos.

[0007] "Glaucoma" es un término amplio que se usa para describir un grupo de enfermedades que causan una pérdida del campo de la visión de lento avance, generalmente asintomático. La ausencia de síntomas puede conducir a un diagnóstico tardío de glaucoma en 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 afección. La enfermedad tiene particular prevalencia en Japón, país que reporta cuatro millones de casos. En muchas partes del mundo, el tratamiento es menos accesible que en los Estados Unidos y Japón, por lo que el glaucoma constituye una causa principal de ceguera en todo el mundo. Incluso aunque los sujetos que padecen no queden ciegos, su visión a menudo resulta gravemente deteriorada.

[0008] La progresiva pérdida del campo visual periférico en el glaucoma es causada por la muerte de las células ganglionales de la retina. Las células ganglionales son un tipo específico de neuronas de proyección que conectan el ojo con el cerebro. El glaucoma suele estar acompañado por un aumento de la presión intraocular. El tratamiento actual incluye el uso de fármacos que disminuyen la presión intraocular; sin embargo, los métodos contemporáneos para disminuir la presión intraocular a menudo no son suficientes para detener por completo la progresión de la enfermedad. Se cree que las células ganglionales son susceptibles a la presión y pueden sufrir una degeneración permanente antes de la disminución de la presión intraocular. Se observa un creciente número de casos de glaucoma con tensión normal, en los cuales las células ganglionales se degeneran sin que se detecte un aumento de la presión intraocular. Las drogas actuales para el glaucoma sólo tratan la presión

intraocular y resultan ineficaces para prevenir o revertir la degeneración de las células ganglionales.

[0009] Los reportes 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 retinales. Las neuronas retinales del ojo se originan a partir de las neuronas del diencéfalo del cerebro. Aunque a menudo se cree erróneamente que las neuronas retinales no son parte del cerebro, las células retinales son componentes clave del sistema nervioso central e interpretan las señales de las células sensibles a la luz.

[0010] La enfermedad de Alzheimer (AD) es la forma más común de demencia entre los ancianos. La demencia es un trastorno cerebral que afecta seriamente la capacidad de la persona para llevar a cabo las actividades cotidianas. La enfermedad de Alzheimer es un mal que afecta a cuatro millones de personas en los Estados Unidos solamente. Se caracteriza por una pérdida de células nerviosas en áreas del cerebro que son vitales para la memoria y otras funciones mentales. Los fármacos actualmente disponibles pueden paliar los síntomas de la AD durante un período relativamente finito, pero no se dispone de ninguna droga para tratar la enfermedad ni para detener totalmente el progresivo deterioro de la función mental. Las últimas investigaciones sugieren que las células gliales que sostienen a las neuronas o células nerviosas pueden tener defectos en los sujetos con AD, pero la causa de la AD sigue siendo desconocida. Los individuos con AD parecen tener una mayor incidencia de glaucoma y degeneración macular relacionada con la edad, lo cual indica que puede existir una patogénesis similar detrás de estas enfermedades neurodegenerativas del ojo y el cerebro (véase Giasson *et*

al., Free Radic. Biol. Med. 32:1264–75 (2002); Johnson *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11830–35 (2002); Dentchev *et al., Mol. Vis.* 9:184–90 (2003).

[0011] La muerte de las células neuronales es un factor subyacente en la patología de estas enfermedades. Desafortunadamente, se han descubierto muy pocas composiciones y métodos que mejoran la supervivencia de las células neuronales retinales, en particular la supervivencia de las células fotorreceptoras. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar y desarrollar composiciones que se puedan usar para el tratamiento y la profilaxis de varias enfermedades y trastornos retinales que tienen a la muerte de células neuronales como elemento principal, o asociado, en su patogénesis.

[0012] En las células fotorreceptoras de los vertebrados, la irradiación de un fotón causa la isomerización de 11–*cis*–retiniliden cromóforo a all–*trans*–retinilideno y el desacoplamiento desde los receptores de opsina visuales. Esta fotoisomerización desencadena cambios en la conformación de las opsinas, lo cual, a su vez, inicia la cadena bioquímica de reacciones denominada fototransducción (Filipek *et al., Annu. Rev. Physiol.* 65:851–79 (2003)). La regeneración de los pigmentos visuales requiere que el cromóforo se convierta nuevamente a la configuración 11–*cis* en los procesos denominados colectivamente "ciclo retinoide" (visual) (véase, por ejemplo, McBee *et al., Prog. Retin. Eye Res.* 20:469–52 (2001)). En primer lugar, el cromóforo es liberado de la opsina y reducido en el fotorreceptor por retinol deshidrogenasas. El producto, all–*trans*–retinol, es atrapado en el epitelio del pigmento retinal (RPE) adyacente en forma de ésteres de ácidos grasos insolubles en estructuras subcelulares conocidas como retinosomas (Imanishi *et al., J. Cell Biol.* 164:373–87 (2004)).

[0013] En la enfermedad de Stargardt (Allikmets *et al., Nat. Genet.* 15:236–46 (1997)), una enfermedad asociada con mutaciones del transportador ABCR que actúa como flipasa, la acumulación de all–*trans*–retinal puede ser responsable de la formación de un pigmento de lipofuscina, A2E, que es tóxico para las células epiteliales del pigmento retinal y causa una progresiva degeneración retinal 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 los pacientes con un inhibidor de retinol deshidrogenasas, 13–*cis*–RA (isotretinoína, Accutane®, Roche), se ha considerado una terapia que podría prevenir o retardar 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)). El 13–*cis*–RA se ha usado para demorar la síntesis de 11–*cis*–retinal mediante la inhibición de 11–*cis*–RDH (Law *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161:825–9 (1989)), pero su uso también se puede asociar con una significativa ceguera nocturna. Otros han propuesto que 13–*cis*–RA actúa para prevenir la regeneración de cromóforos al unirse con RPE65, una proteína esencial para el proceso de isomerización en el ojo (Gollapalli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:10030–35 (2004)). Gollapalli *et al.* reportaron que 13–*cis*–RA bloquea la formación de A2E y sugirieron que este tratamiento puede inhibir la acumulación de lipofuscina y, de esta forma, retardar el inicio de la pérdida visual en la enfermedad de Stargardt o la degeneración macular relacionada con la edad, dos enfermedades asociadas con la acumulación de lipofuscina asociada con el pigmento retinal. Sin embargo, el bloqueo del ciclo retinoide y la formación de opsina no ligada puede tener consecuencias más graves y empeorar el pronóstico del paciente (véase, por ejemplo, Van Hooser *et al.*, *J. Biol. Chem.*

23

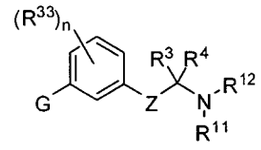
277:19173–82 (2002); Woodruff *et al.*, *Nat. Genet.* 35:158–164 (2003)). La imposibilidad de que se forme el cromóforo puede conducir a una progresiva degeneración retinal y puede producir un fenotipo similar a la Amaurosis Congénita de Leber (LCA), que es una afección genética muy poco frecuente que afecta a los niños poco después del nacimiento.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

[0014] Existe en el arte la necesidad de contar con un tratamiento efectivo para las enfermedades o trastornos oftálmicos que causan una disfunción oftálmica, incluidas las descritas antes. En particular, existe una necesidad apremiante de composiciones y métodos para tratar la enfermedad de Stargardt y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) sin causar otros efectos colaterales no deseados, tales como la degeneración retinal progresiva, afecciones tipo LCA, ceguera nocturna o deficiencia sistémica de vitamina A. También existe la necesidad en el arte de contar con tratamientos efectivos para otras enfermedades y trastornos oftálmicos que afectan negativamente la retina.

[0015] La presente invención se refiere a compuestos derivados de amina, que son inhibidores de un paso de isomerización del ciclo retinoide y resultan útiles para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos derivados de amina y métodos para tratar diversas enfermedades oftálmicas usando estos compuestos.

Por consiguiente, en una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (A) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (A)

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 $–X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–$;

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

G se selecciona de $–C(R^{41})_2–C(R^{41})_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $–OR^6$ o $–NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $–OR^6$ o $–NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos

forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

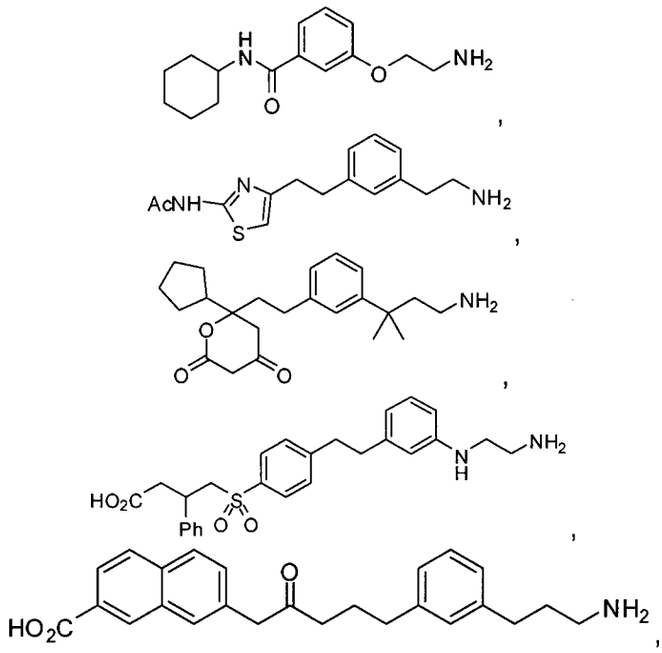
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

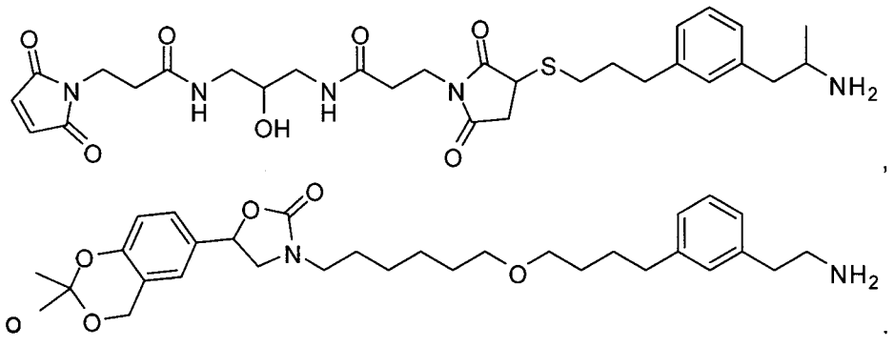
cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:





[0016] En otra forma de realización se proporciona un compuesto de Fórmula (A), 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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

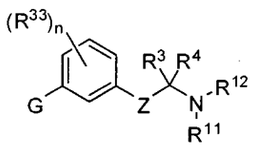
R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0017] En otra forma de realización se proporciona un compuesto de Fórmula (A) que tiene la estructura de Fórmula (B)



Fórmula (B)

en donde

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

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[0018] En otra forma de realización se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

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

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[0019] En otra forma de realización se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

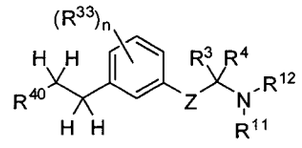
[0020] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

[0021] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B) que tiene la estructura de Fórmula (C)



Fórmula (C)

en donde

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

32

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

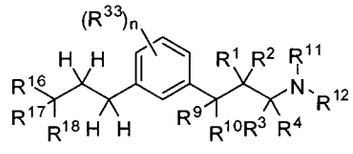
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[0022] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (C), en donde

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo.

[0023] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (C) que tiene la estructura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[0024] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. en otra forma de realización se proporciona un compuesto en donde cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o –OR^6;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o –OR^{19}; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

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

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

[0025] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0026] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde R^{11} es hidrógeno y R^{12} es –$C(=O)R^{23}$, en donde R^{23} es alquilo.

[0027] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o –OR^6;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o –OR^{19}; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo;

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

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

[0028] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde

n es 0;

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

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0029] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o –OR^6;

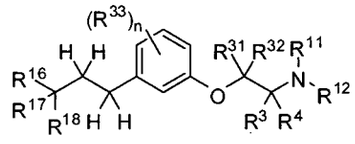
R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o –OR^{19}; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y

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

[0030] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (C) que tiene la estructura de Fórmula (E):



Fórmula (E)

en donde

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, o –C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^{23} se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0031] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0032] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[0033] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

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

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

[0034] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0035] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno

independientemente de hidrógeno o alquiloC$_1$–C$_5$; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[0036] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC$_1$–C$_5$;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC$_1$–C$_{13}$; y

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

[0037] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), en donde

Z es un enlace, –X–C(R^{31})(R^{32})– o –X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–; y

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})–.

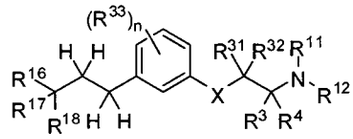
[0038] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), en donde

G se selecciona de –C(R^{41})$_2$–C(R^{41})$_2$–R^{40};

R^{40} se selecciona de –C(R^{16})(R^{17})(R^{18}), arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

[0039] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A) que tiene la estructura de Fórmula (F):



Fórmula (F)

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} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

R^{23} se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

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

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0040] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde n es 0, y cada R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0041] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[0042] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

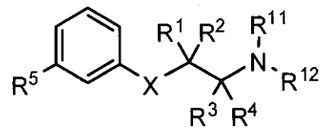
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo; y

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

[0043] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[0044] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquiloC_1–C_5; R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[0045] En una forma de realización se proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

X es $-C(R^9)(R^{10})-$ o $-O-$;

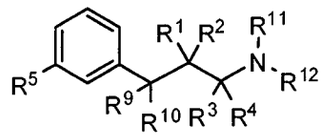
R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0046] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) que tiene una estructura de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o $-C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0047] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0048] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo.

[0049] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^5 es alquiloC_5–C_9, aralquilo o carbociclilalquilo.

[0050] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno;

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo; y

R_5 es alquiloC_5–C_9.

[0051] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^5 es alquiloC_5–C_9 sustituido con $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo.

[0052] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y

R^5 es aralquilo.

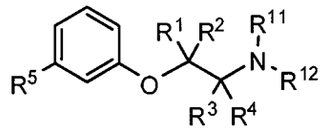
[0053] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y

R^5 es carbociclilalquilo.

[0054] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) que tiene una estructura de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0055] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[0056] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), en donde cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

[0057] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno, y

R^5 es alquiloC_5–C_9, carbociclilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo.

[0058] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

3–(3–pentilfenil)propan–1–amina;

3–(3–hexilfenil)propan–1–amina;

3–(3–(3,3–dimetilbutil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(octan–4–il)fenil)propan–1–amina;

4–(3–(3–aminopropil)fenil)butan–1–ol;

6–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–1–ol;

3–(3–(6–metoxihexil)fenil)propan–1–amina;

4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol;

1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol;

4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbutan–2–ol;

3–(3–(3–aminopropil)fenil)propan–1–ol;

3–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–amina;

1–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–3–ol;

4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol;

3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–fenetilfenil)propan–1–amina;

3–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–amina;

3–amino–1–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol;

3–(3–(2–metilfenetil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–(bifenil–3–il)etil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–(naftalen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–ciclohexiletil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–amina;

3–amino–1–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–ol;

1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(3–aminopropil)fenetil)cicloheptanol;

1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)cicloheptanol;

4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)heptan–4–ol;

1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)cicloheptanol;

4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol;

6–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–1–ol;

2–(3–(3–ciclopentilpropil)fenoxi)etanamina;

2–(3–(2–(piridin–3–il)etil)fenoxi)etanamina;

2–(3–(2–(piridin–2–il)etil)fenoxi)etanamina; y

2–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenoxi)etanamina.

[0059] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo.

[0060] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo.

[0061] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$.

[0062] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$.

[0063] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$.

[0064] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

R^{42} es hidrógeno o alquiloC_1-C_3; y

R^{40} es arilo o heteroarilo.

[0065] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; y

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[0066] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

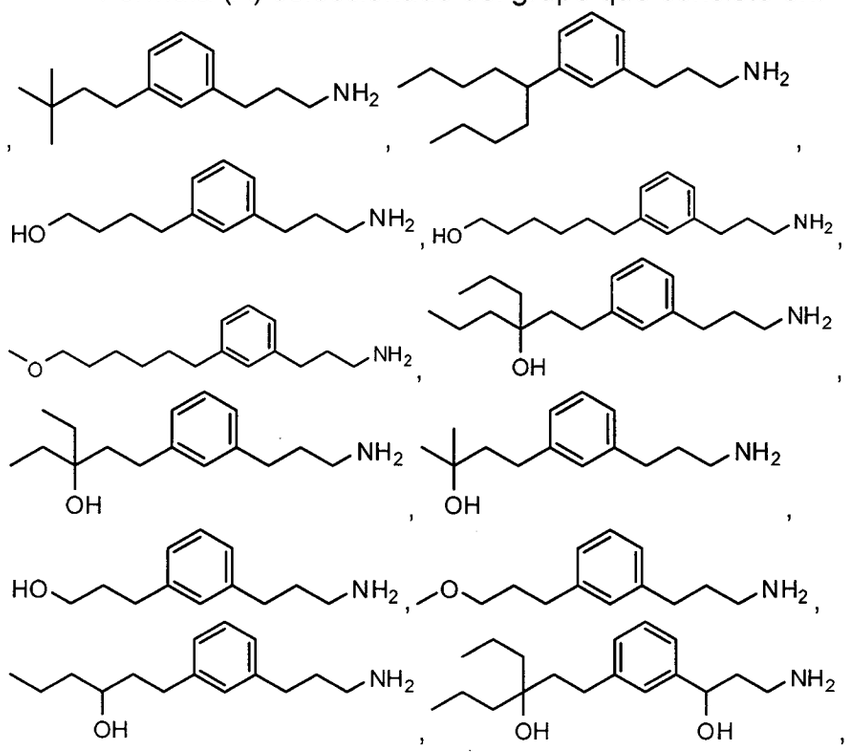
R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$;

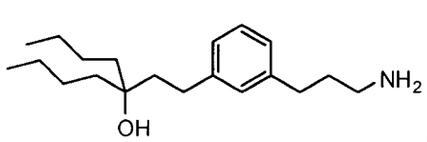
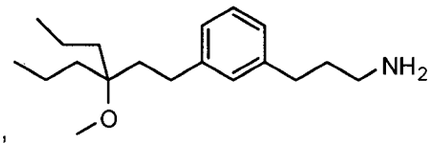
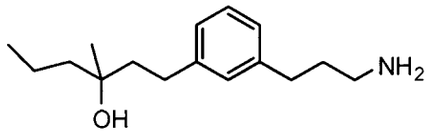
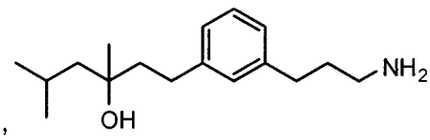
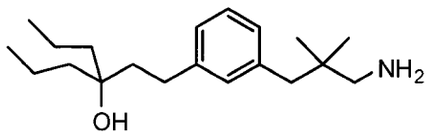
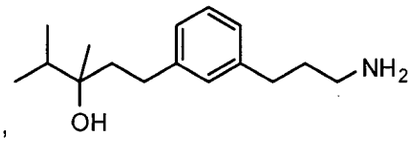
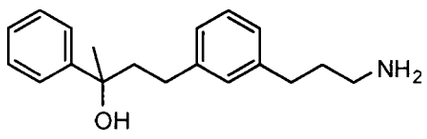
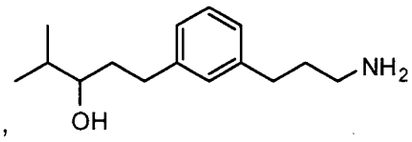
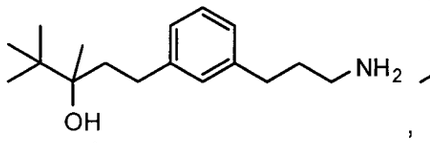
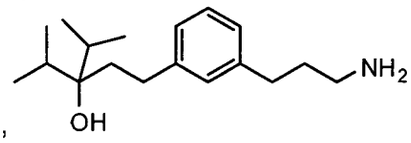
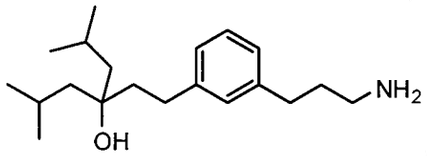
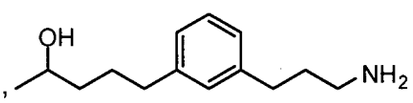
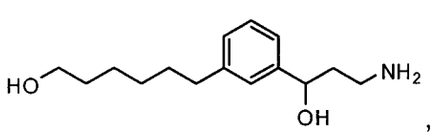
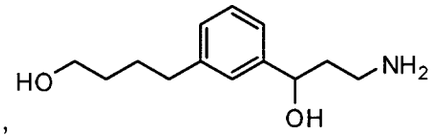
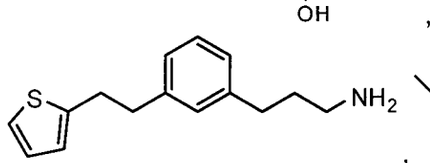
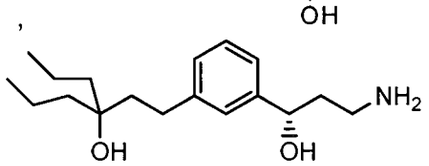
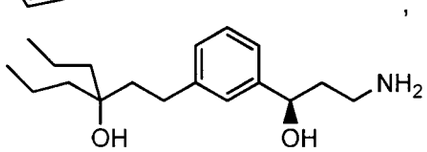
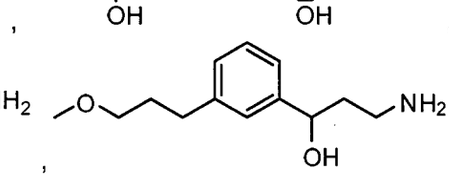
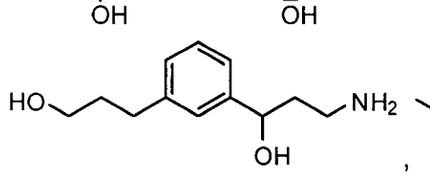
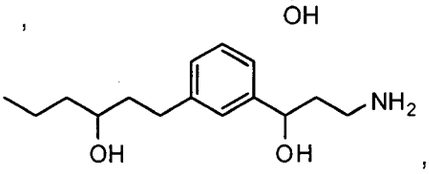
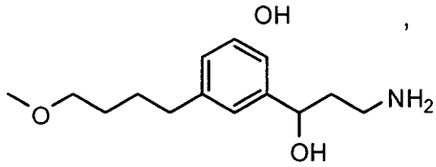
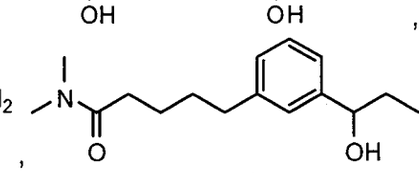
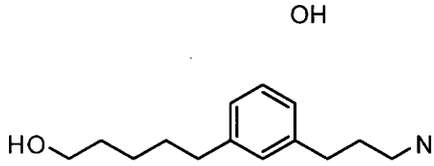
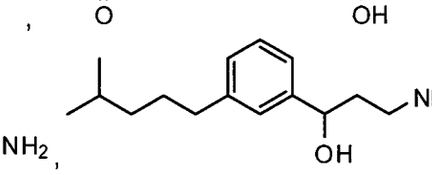
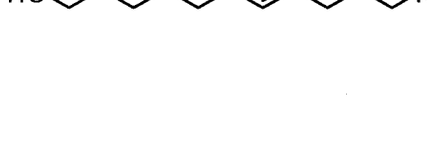
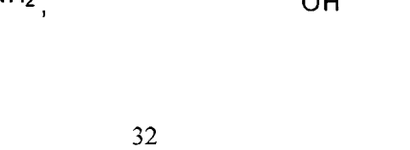
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

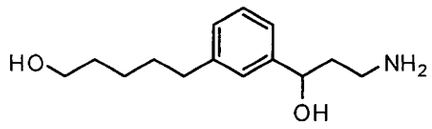
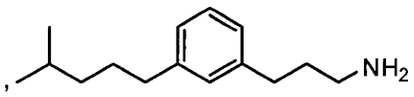
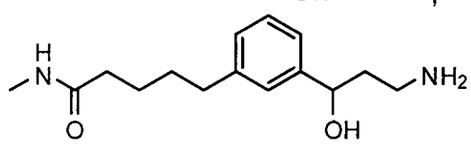
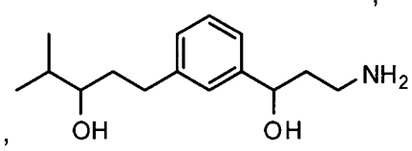
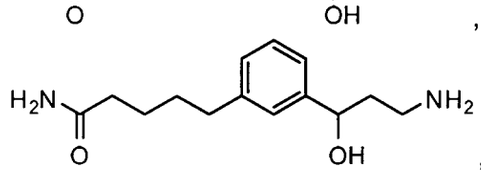
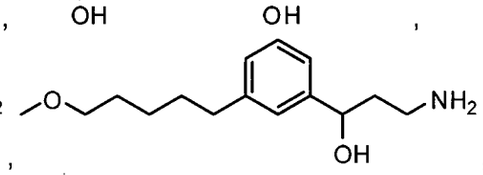
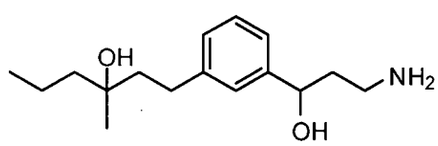
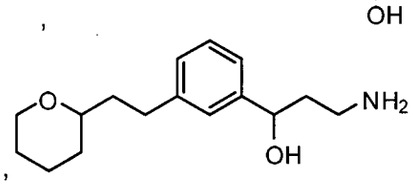
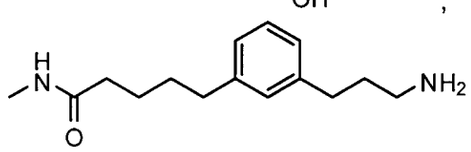
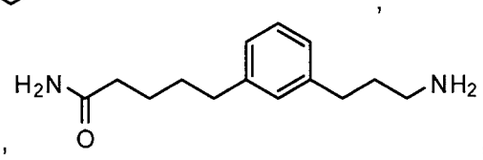
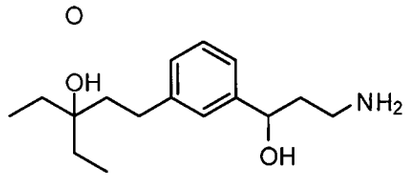
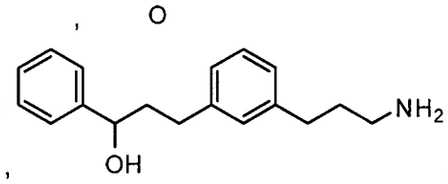
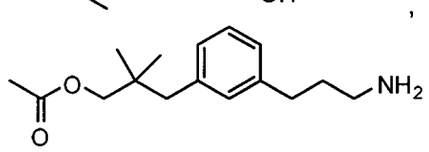
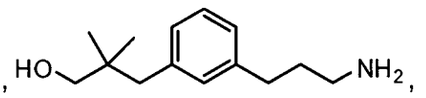
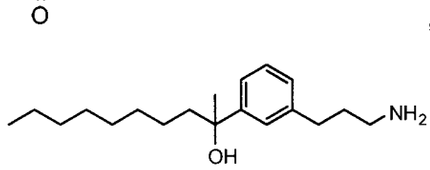
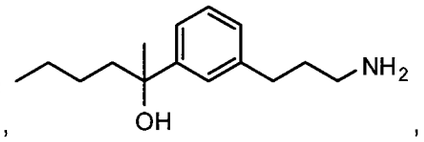
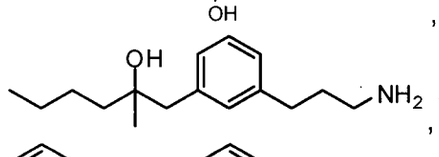
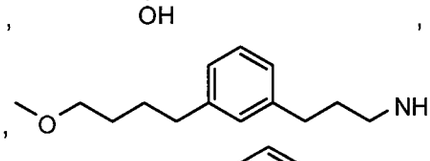
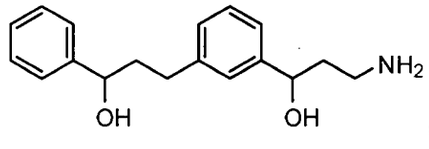
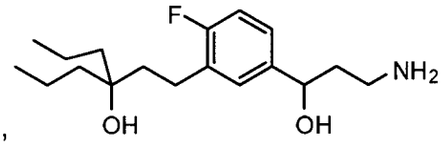
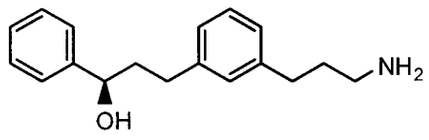
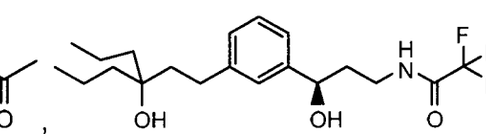
[0067] En una forma de realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), en donde uno, varios o todos los átomos de ^1H no intercambiables han sido sustituidos con átomos de ^2H.

[0068] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A) seleccionado del grupo que consiste en:

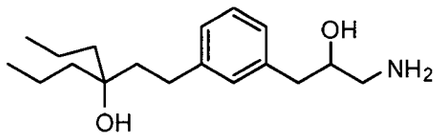
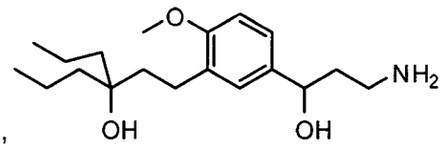
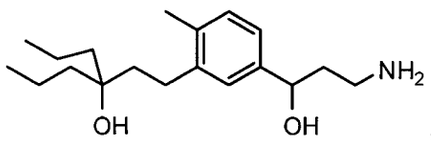
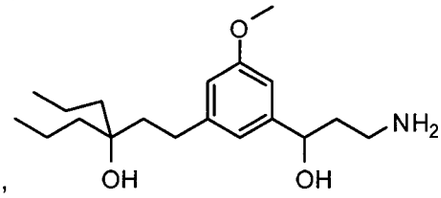
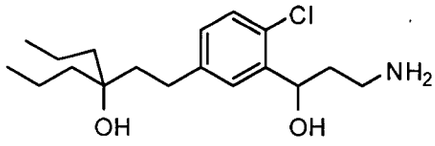
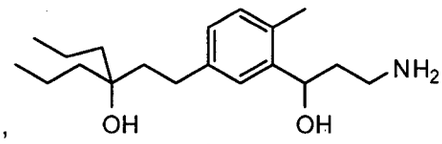
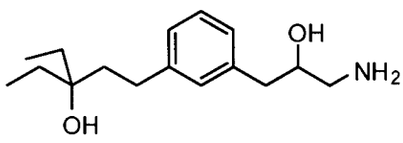
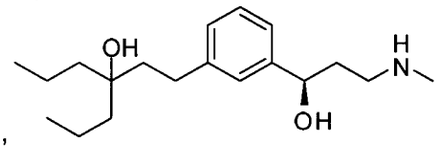
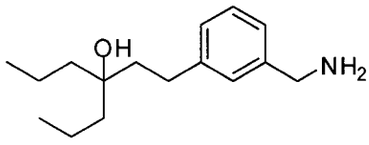
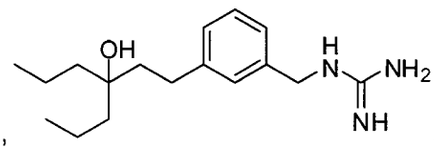
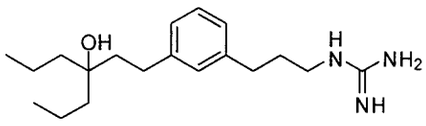
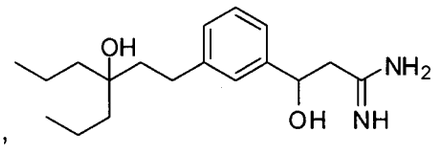
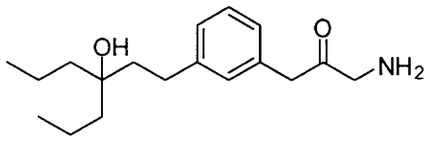
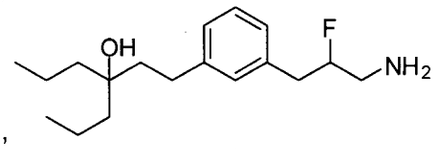
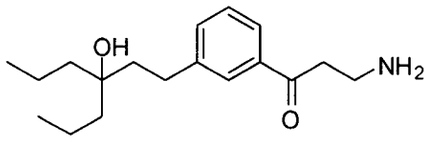
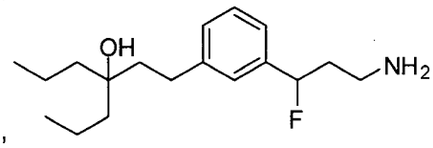
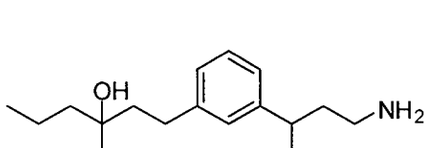
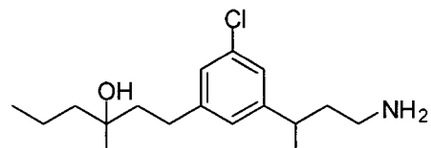
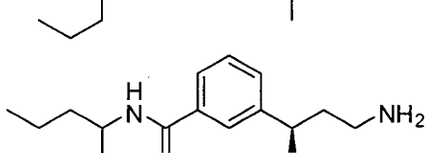
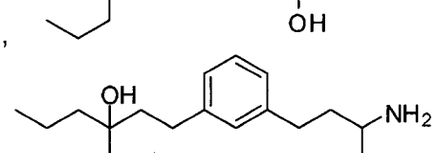
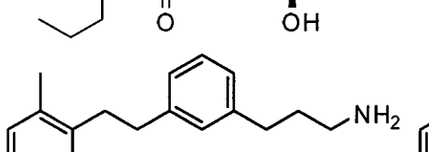
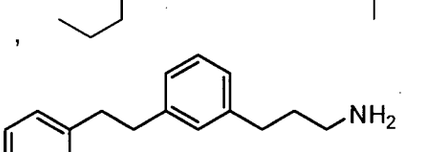


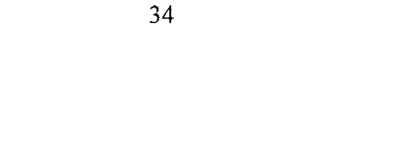


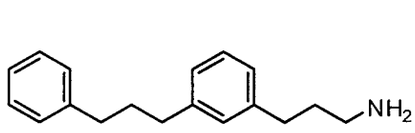
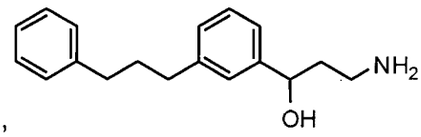
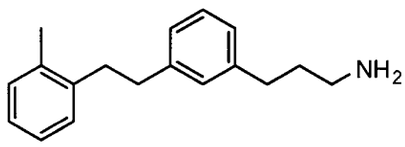
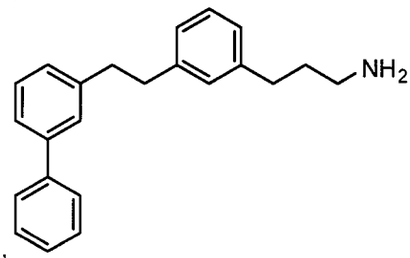
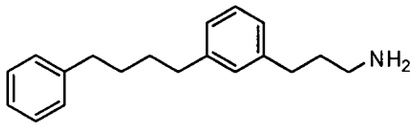
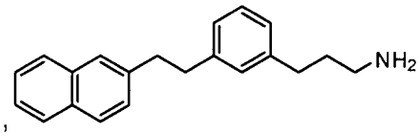
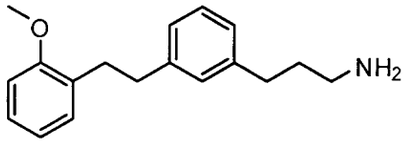
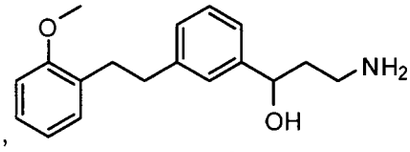
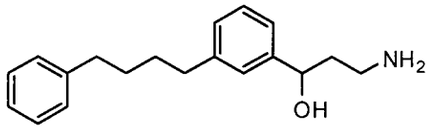
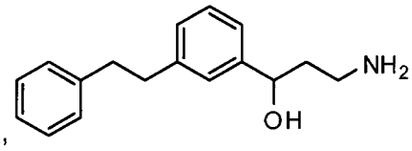
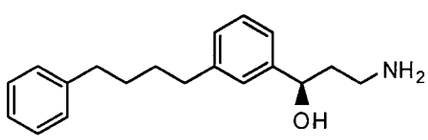
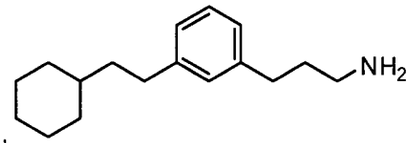
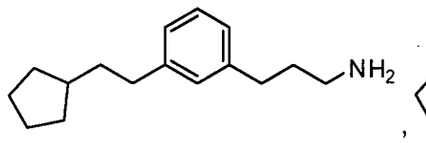
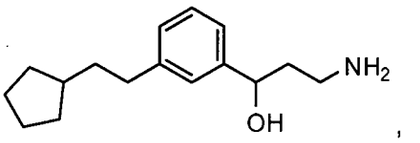
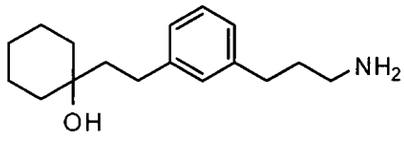
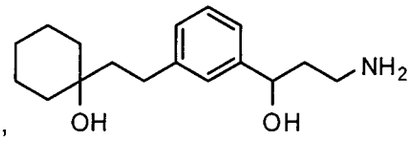
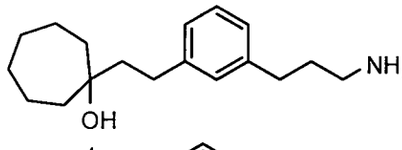
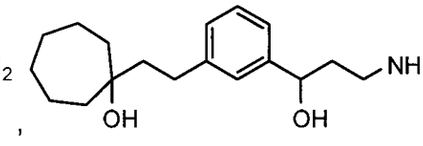
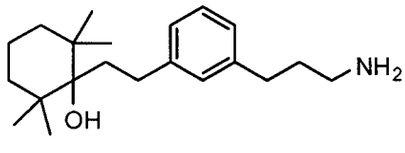
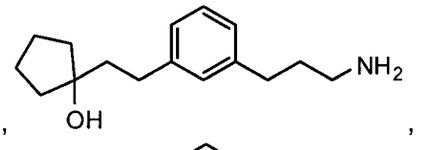
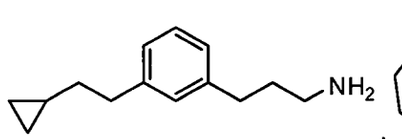
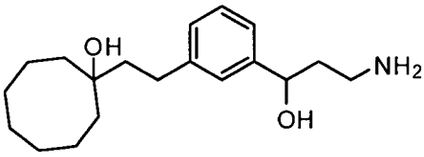























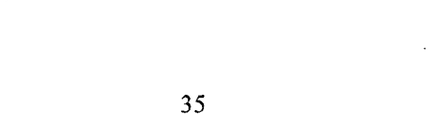


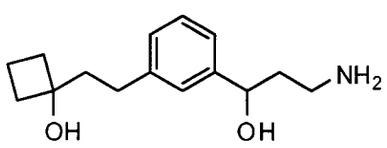
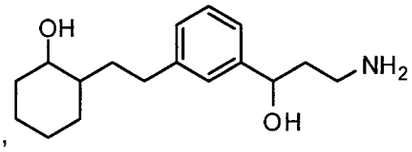
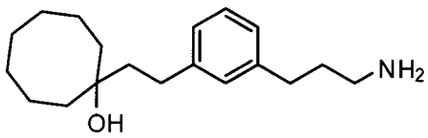
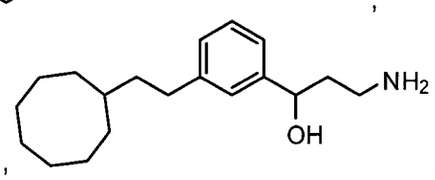
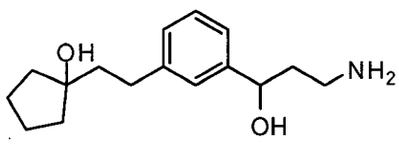
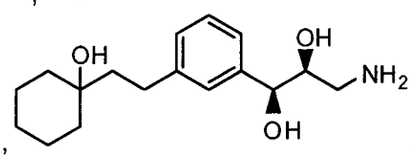
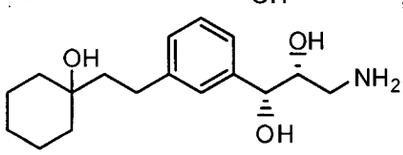
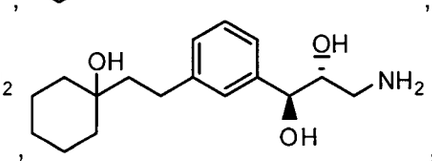
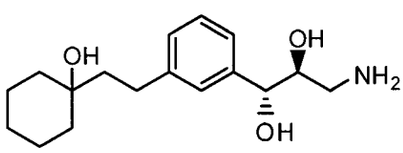
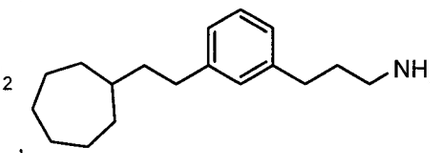
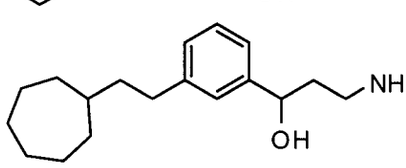
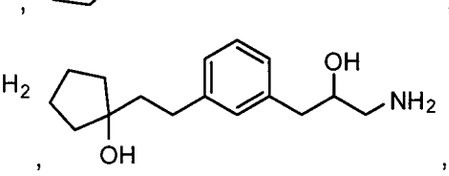
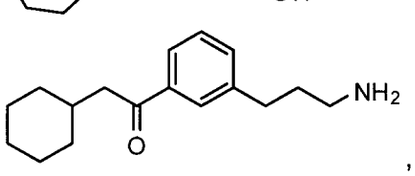
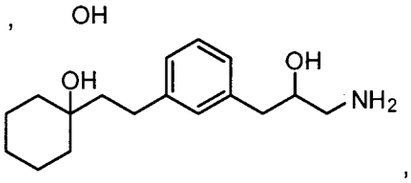
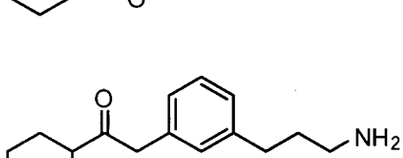
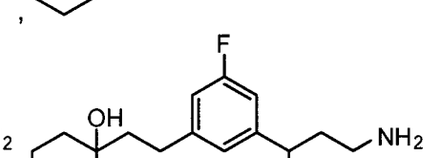
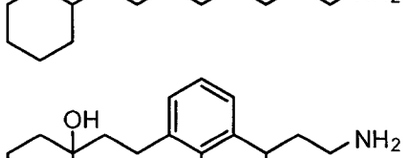
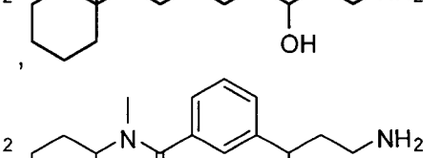
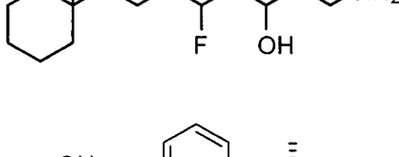
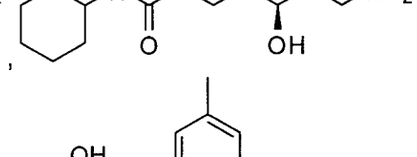
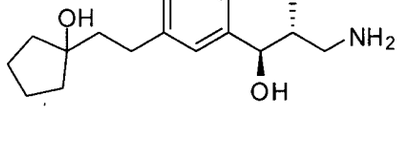
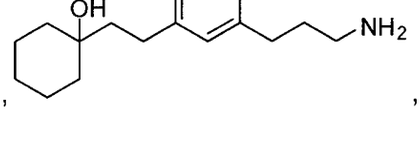























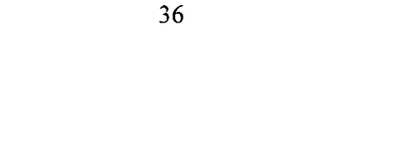


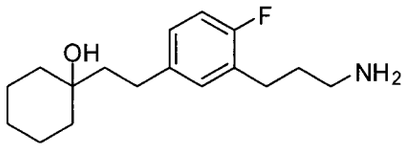
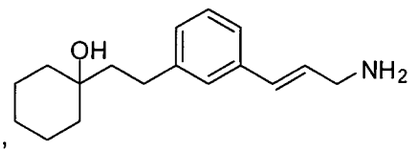
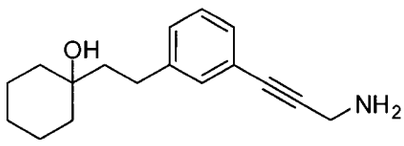
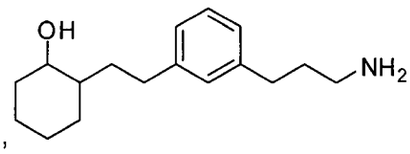
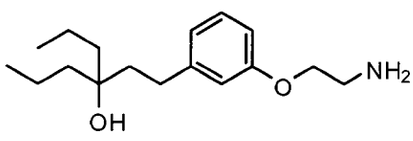
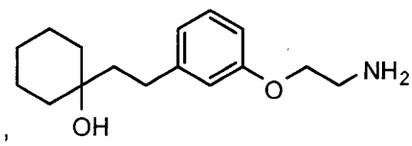
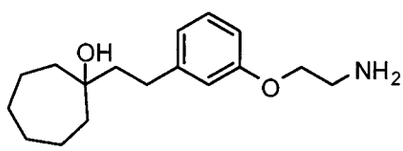
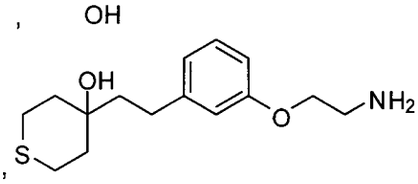
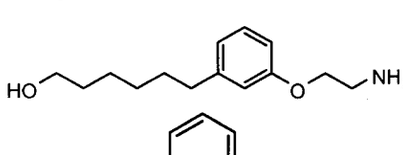
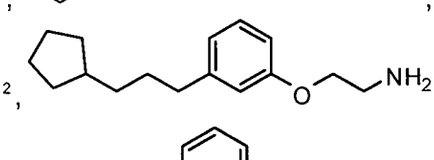
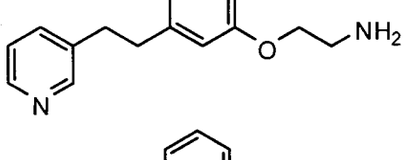
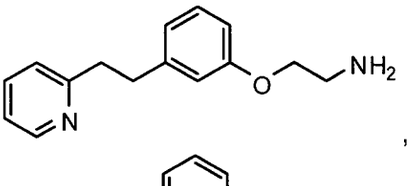
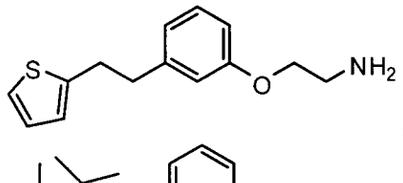
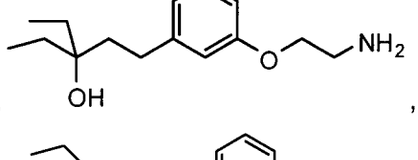
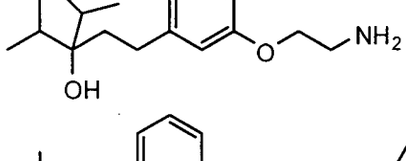
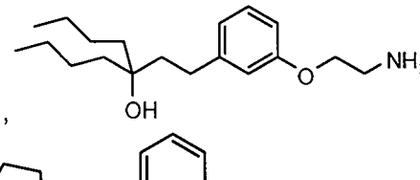
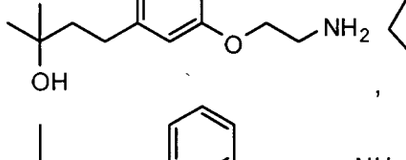
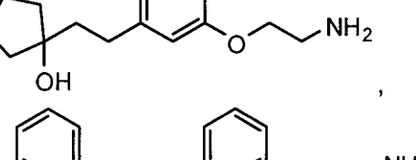
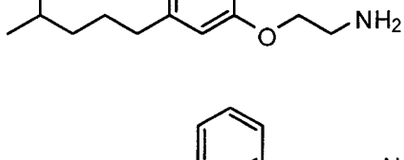
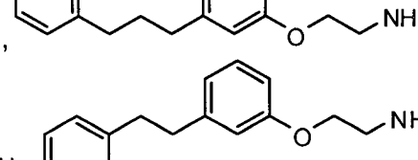
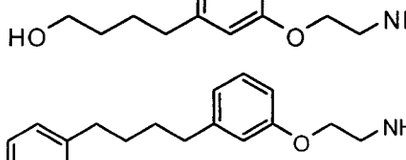
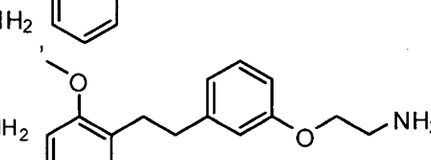


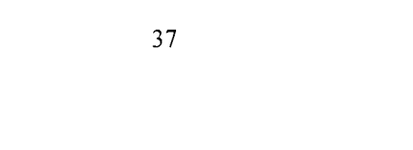


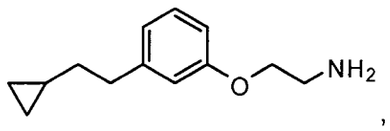
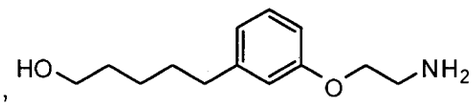
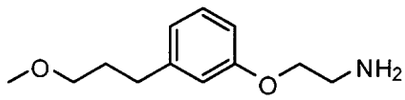
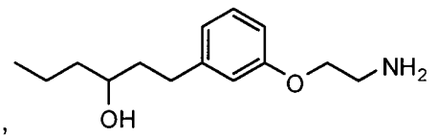
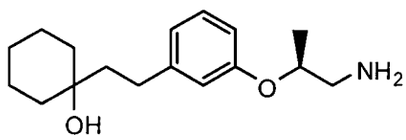
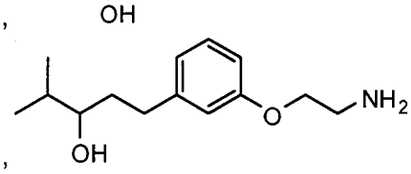
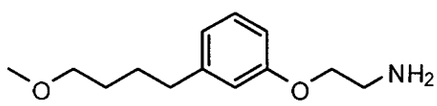
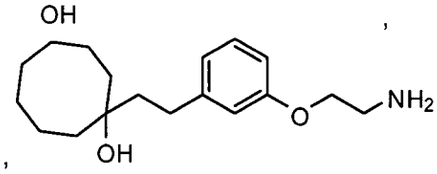
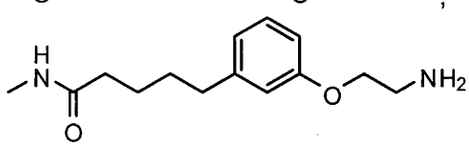
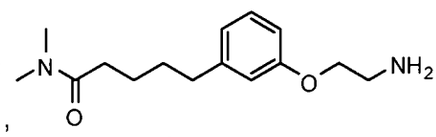
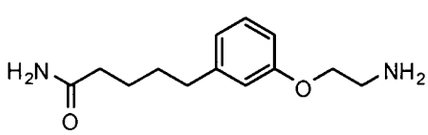
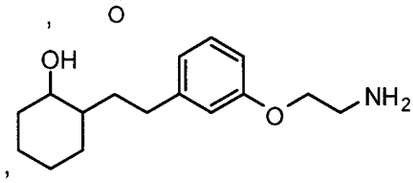
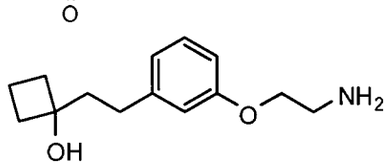
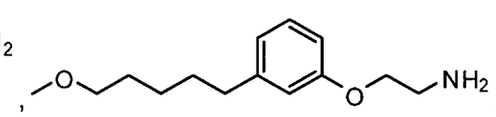
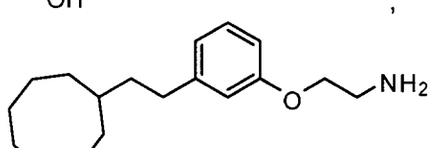























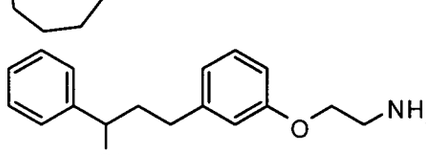
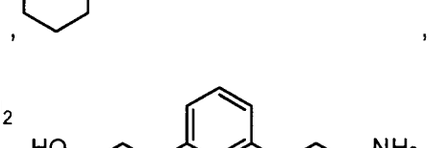
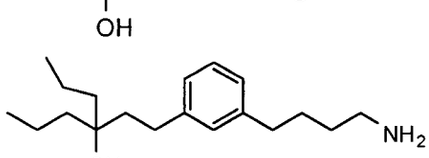
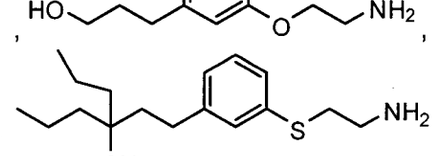
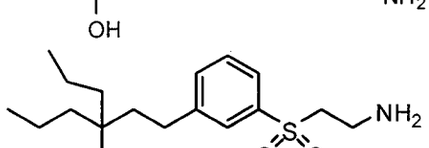
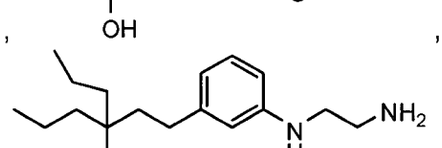
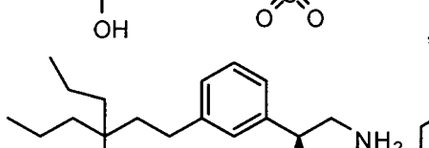
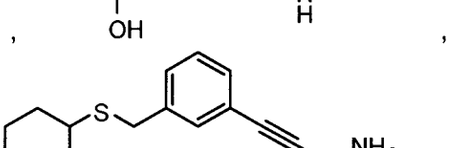
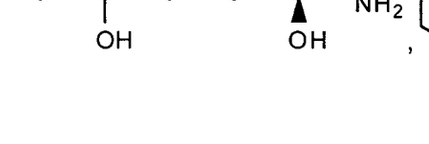


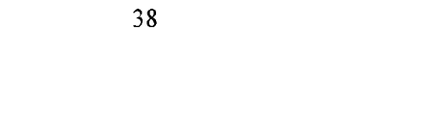





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

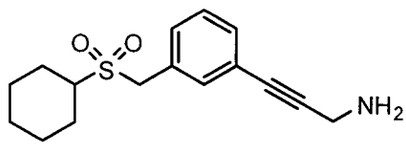
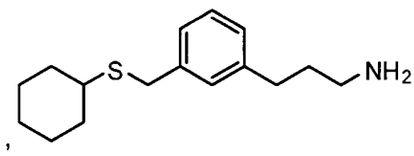
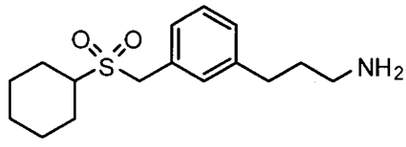
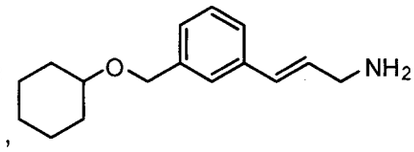
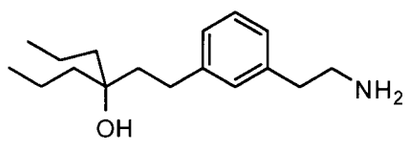
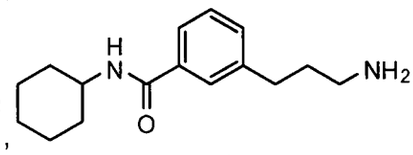
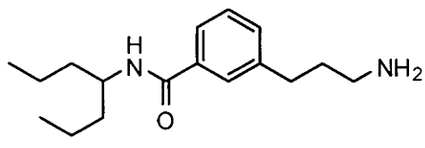
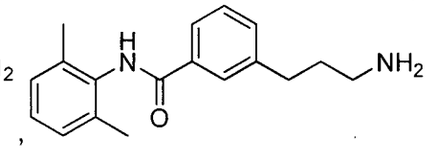
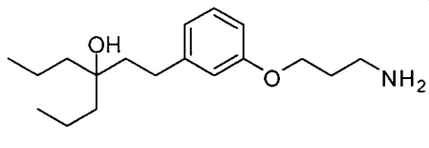
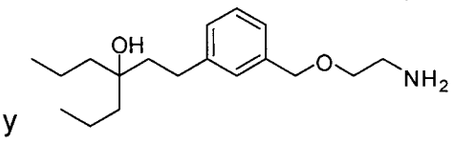
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

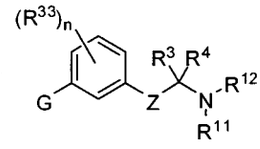
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

y

.

[0069] En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (A) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:


Fórmula (A)

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 $–X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–$;

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

G se selecciona de $–C(R^{41})_2–C(R^{41})_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

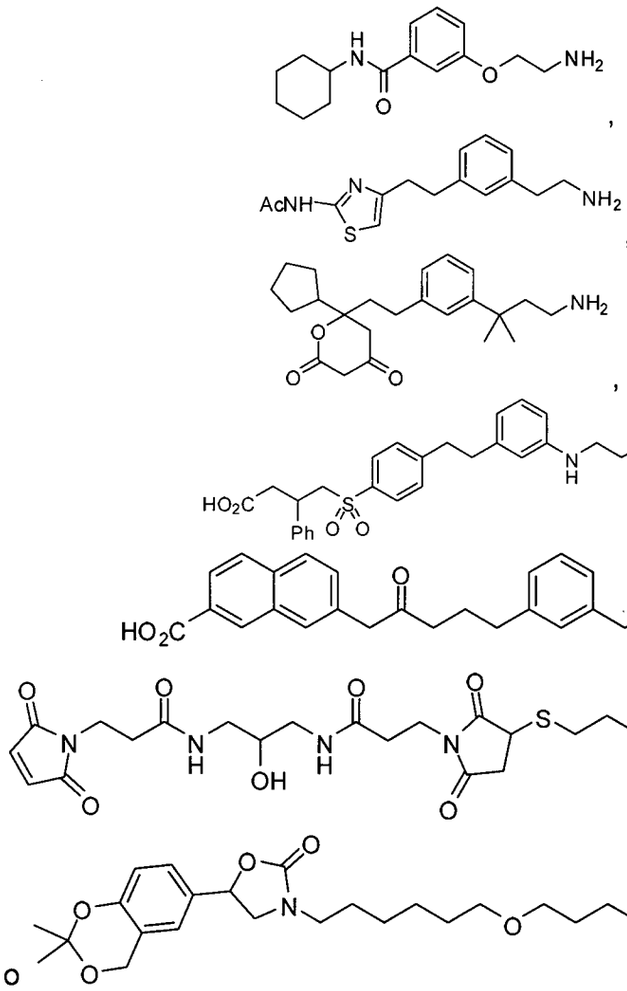
cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un

alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



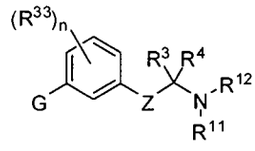
[0070] En una forma de realización adicional se proporciona un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa, lo cual resulta en la producción de 11–cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor de ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto no retinoide en donde el valor de ED_{50} es medido luego de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto no retinoide, en donde el compuesto no retinoide es un compuesto alcoxilo. En una forma de

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

[0071] En una forma de realización adicional, se proporciona 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 de células que expresan RPE65 y LRAT, en donde el extracto además comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos 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 0,1 μM o menos. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11–cis–retinol con una 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, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol, como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol, como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se

proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol, como se describe en la presente.

[0072] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0073] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en

donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[0074] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[0075] En otra forma de realización se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto 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 se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico se selecciona de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos y bastones, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía por premadurez o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de ojo 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 una infección viral, un trastorno retinal relacionado con sobreexposición a la luz, miopía y un trastorno retinal asociado con el SIDA. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo cual da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo cual da como resultado una reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[0076] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[0077] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de

fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[0078] En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G).

[0079] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se reduce la isquemia en el ojo.

[0080] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se inhibe la neovascularización en la retina.

[0081] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[0082] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, en donde la célula retinal

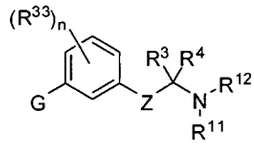
es una célula neuronal retinal. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

[0083] En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G). En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[0084] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[0085] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G), o un tautómero,

estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $–X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–$;

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

G se selecciona de $–C(R^{41})_2–C(R^{41})_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $–OR^6$ o $–NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $–OR^6$ o $–NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

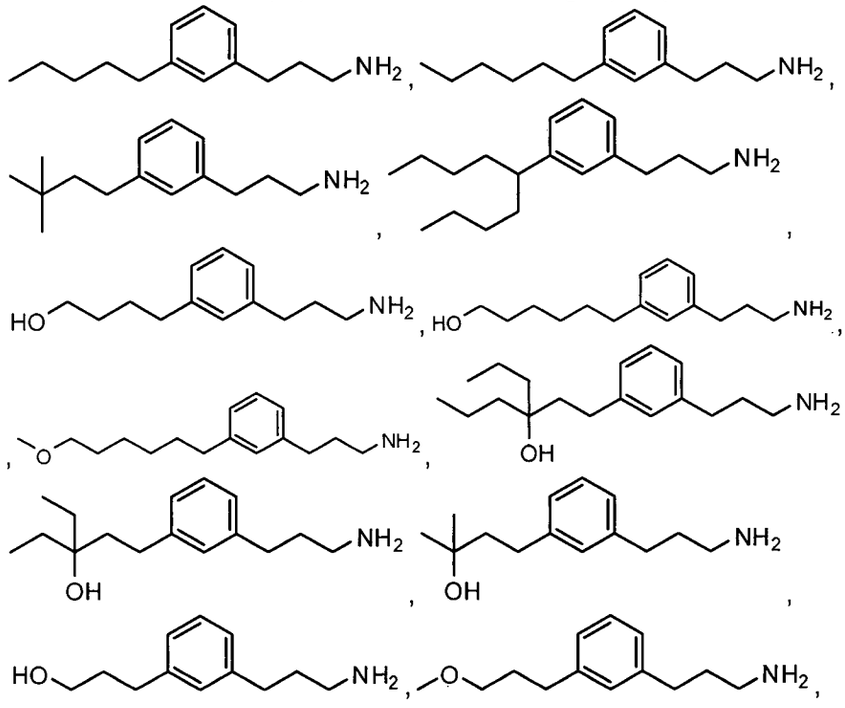
cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

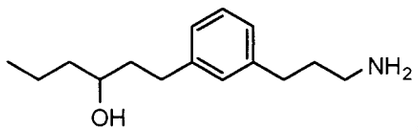
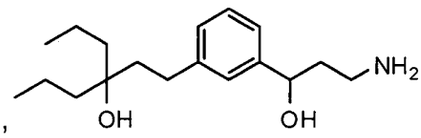
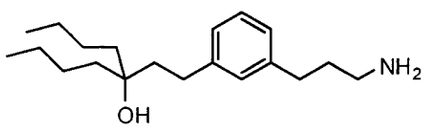
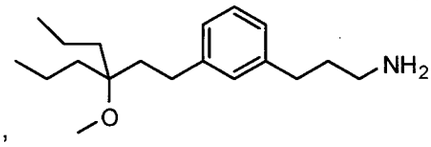
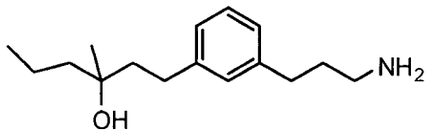
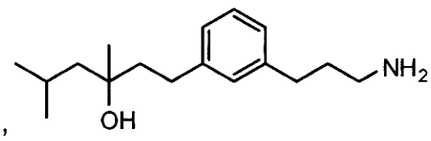
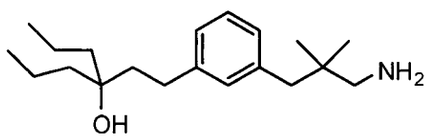
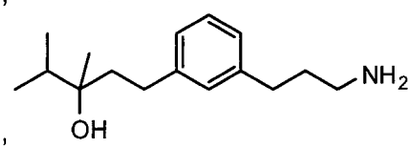
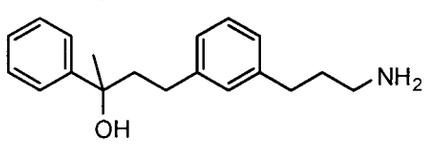
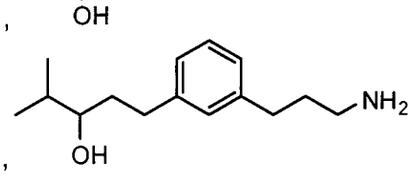
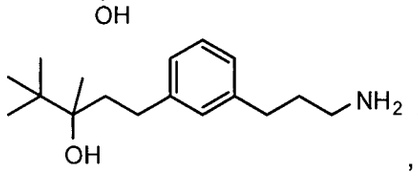
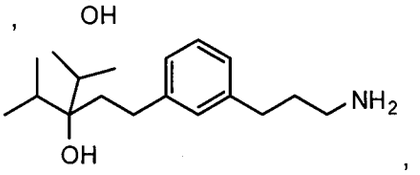
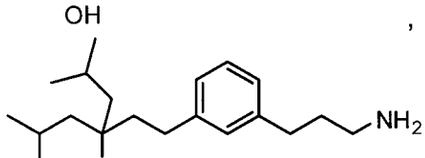
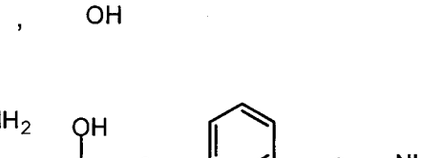
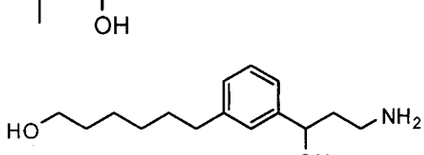
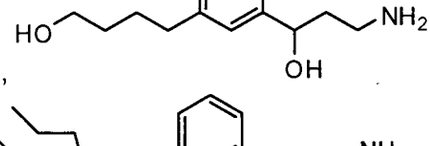
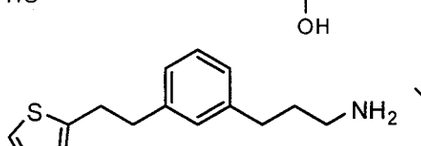
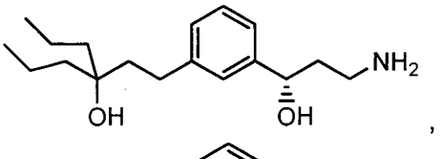
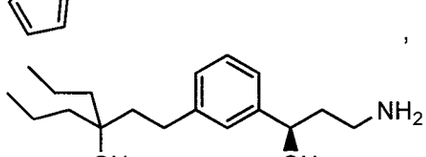
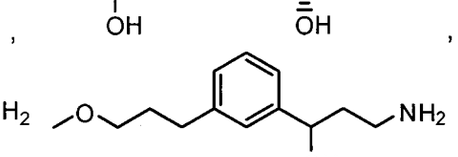
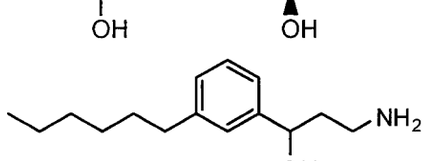
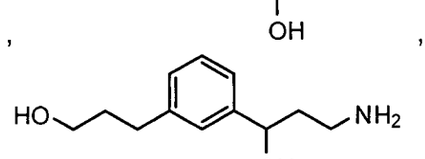
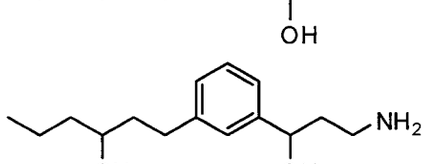
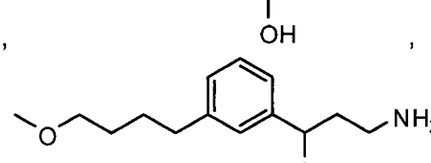
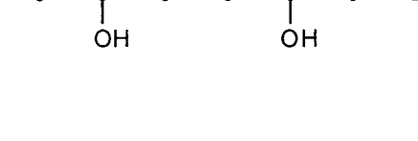
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos forman un carbociclilo o heterociclo;

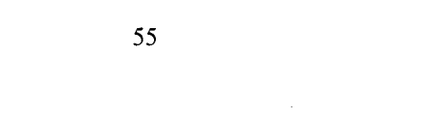
R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

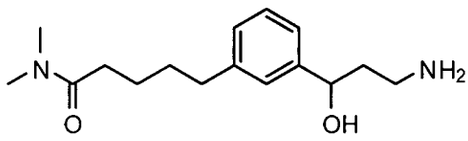
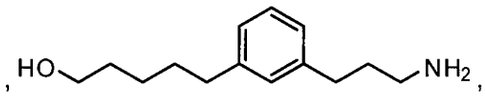
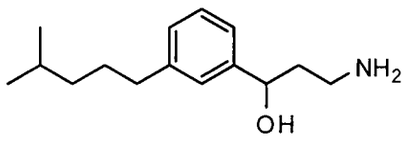
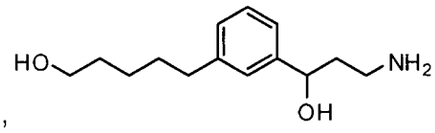
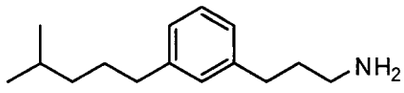
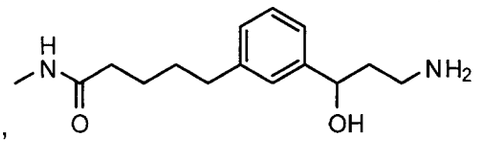
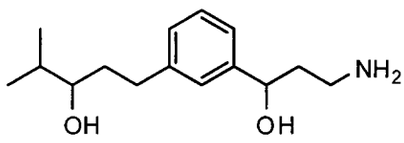
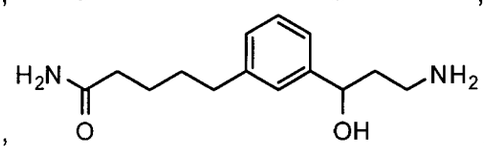
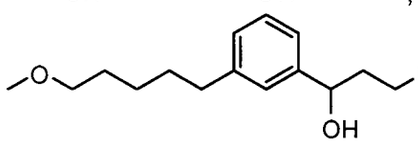
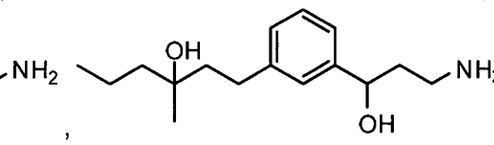
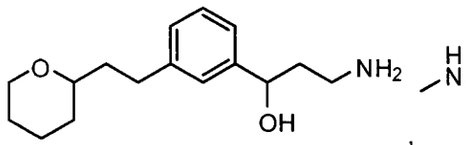
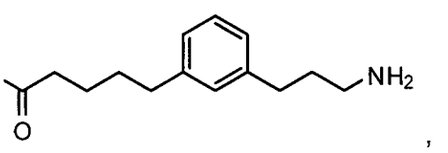
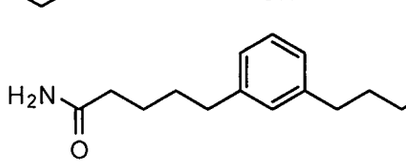
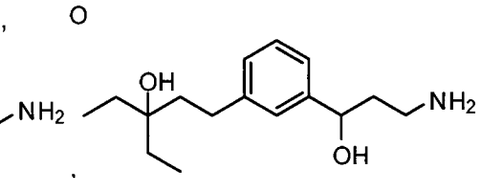
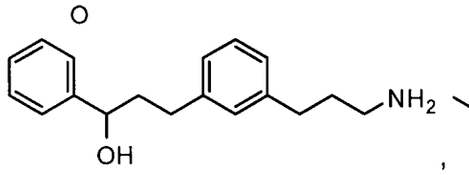
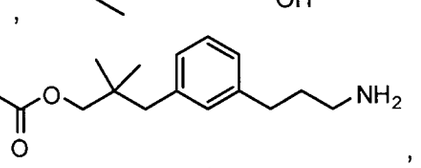
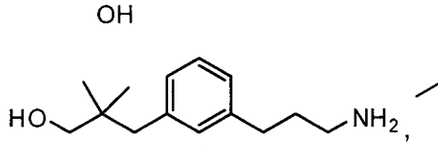
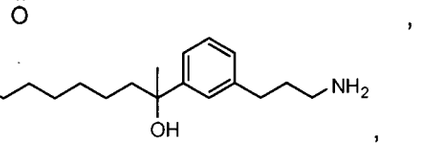
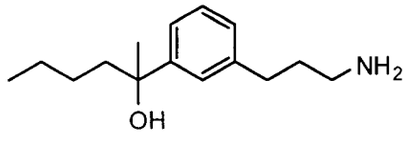
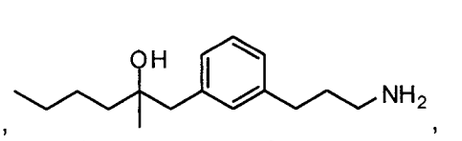
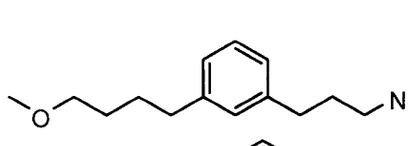
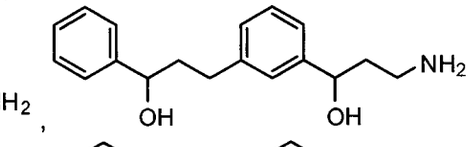
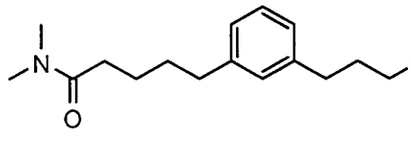
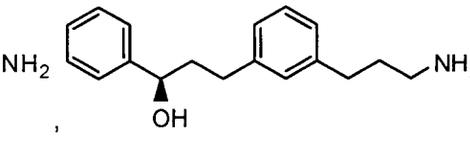
cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0086] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G), en donde el compuesto de Fórmula (G) se selecciona del grupo que consiste en:

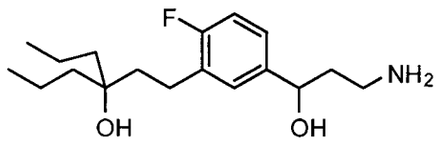
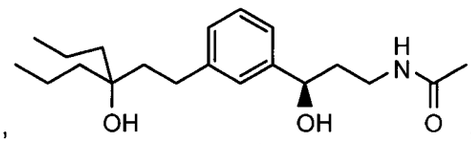
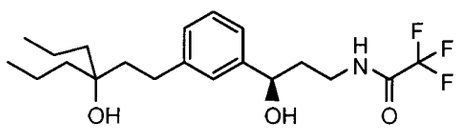
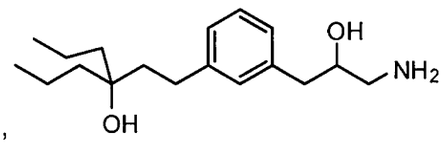
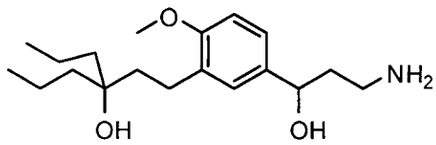
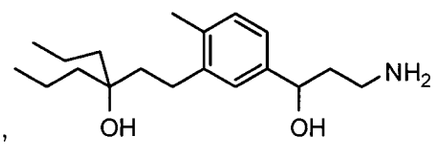
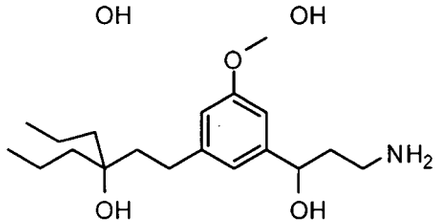
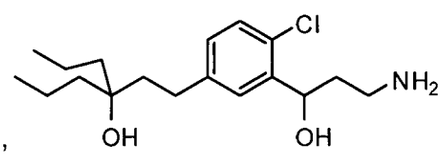
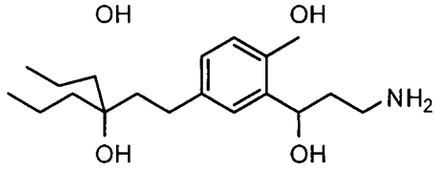
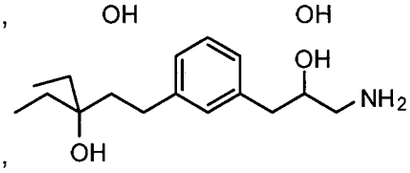
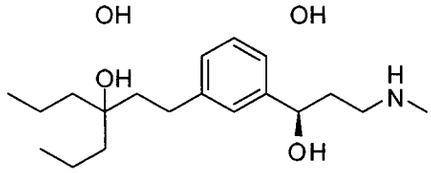
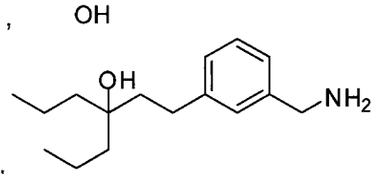
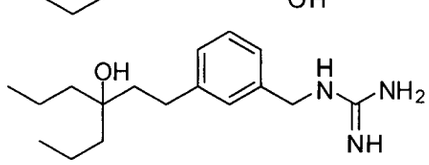
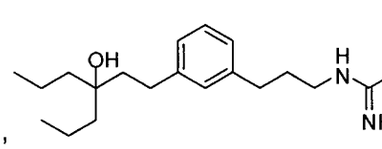
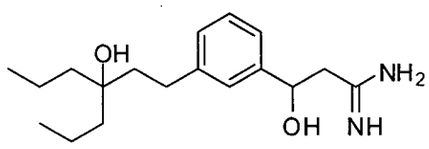
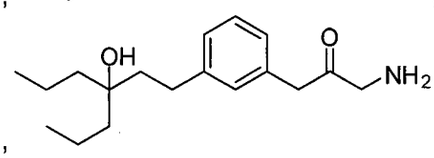
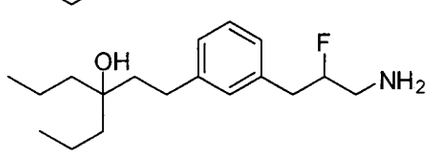
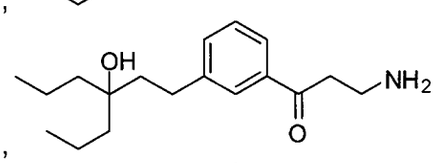
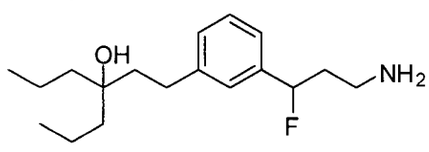
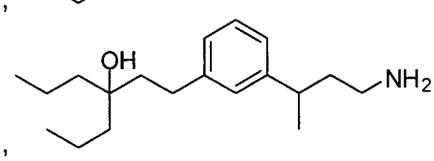
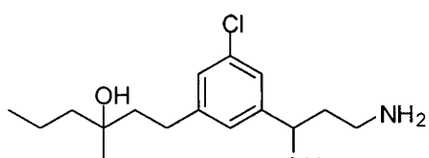
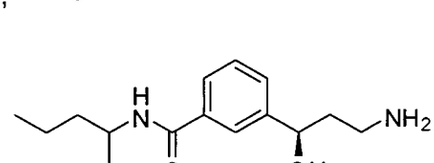
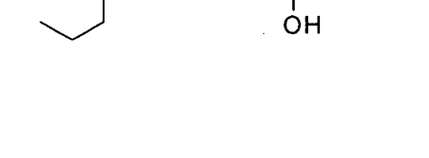
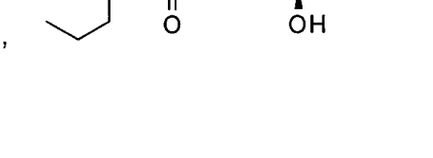




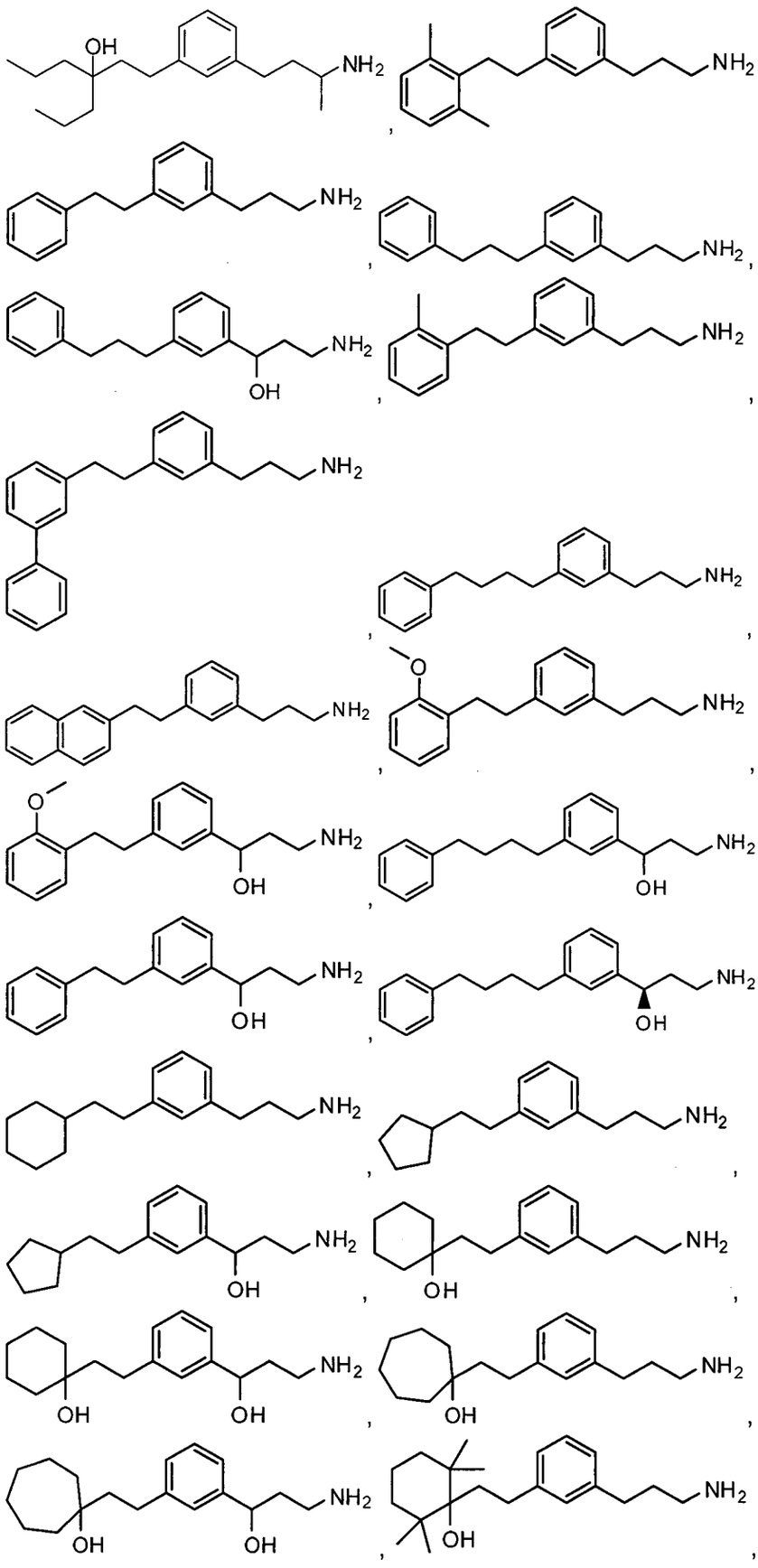

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

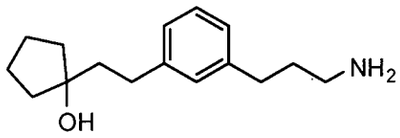
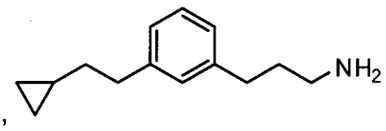
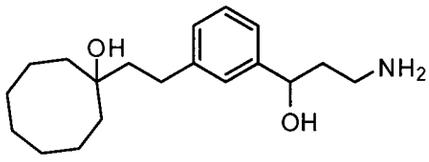
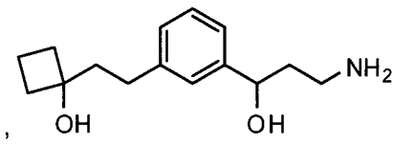
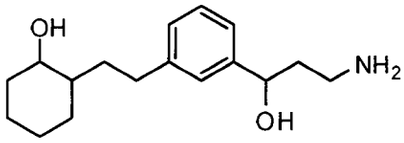
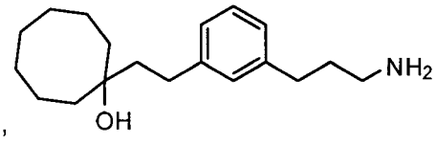
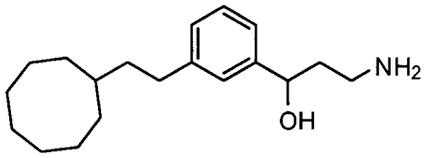
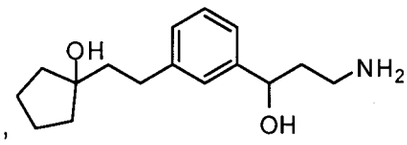
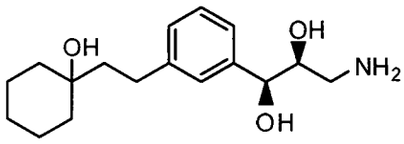
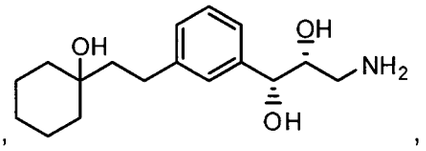
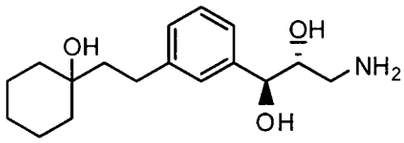
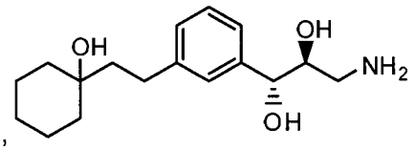
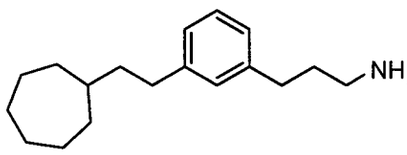
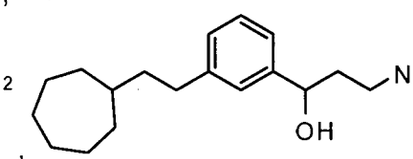
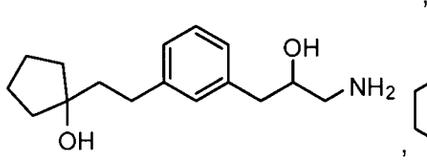
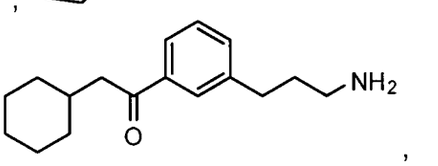
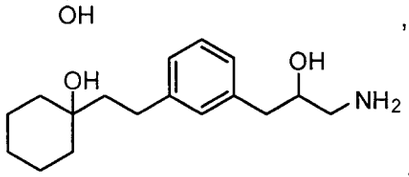
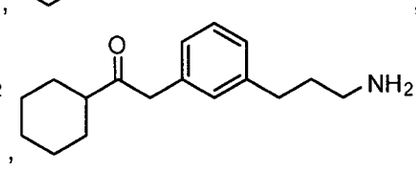
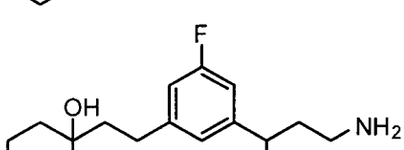
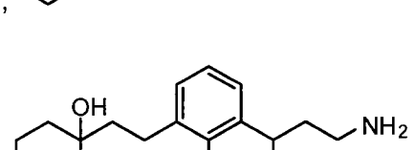
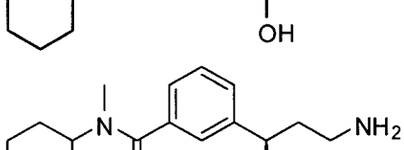
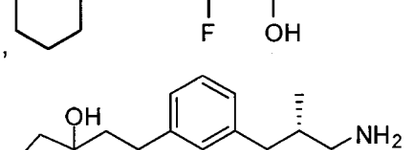
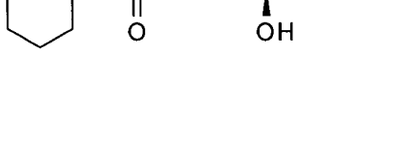
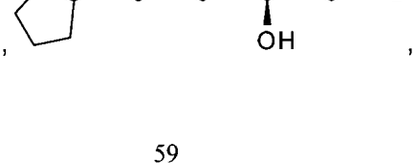
,

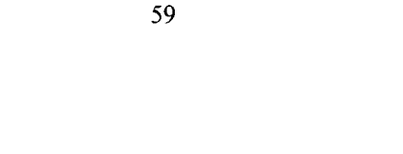
,

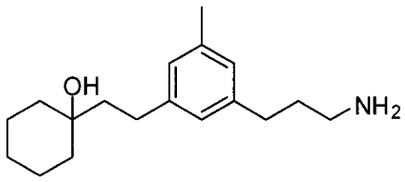
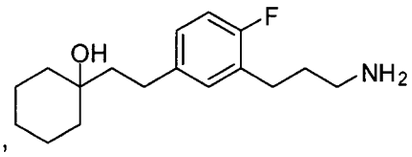
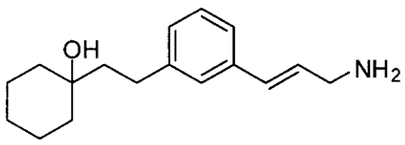
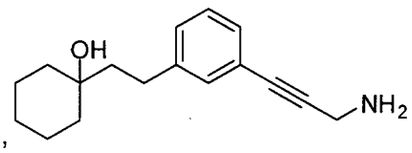
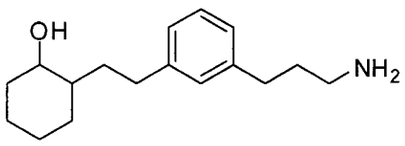
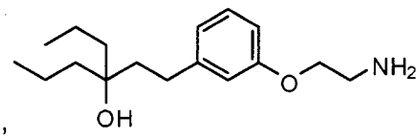
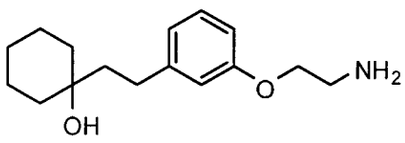
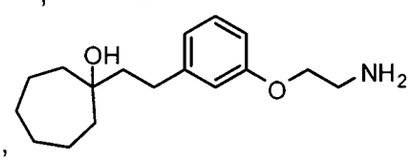
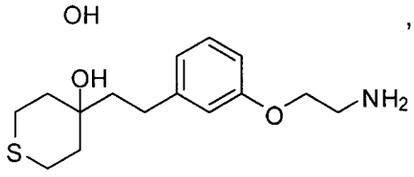
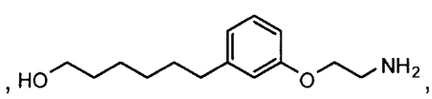
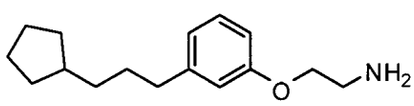
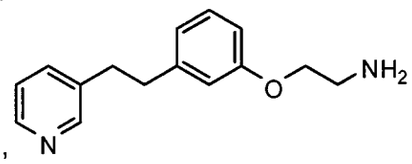
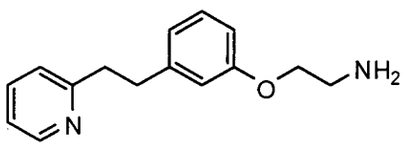
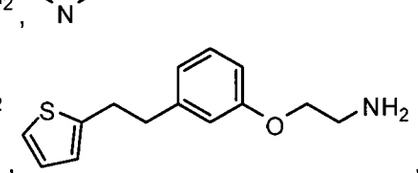
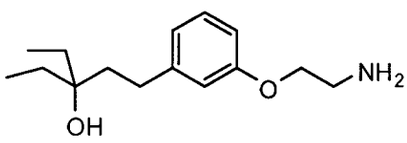
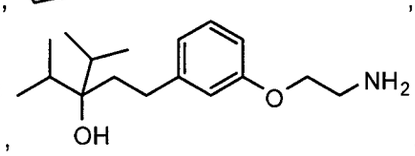
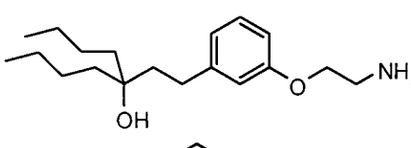
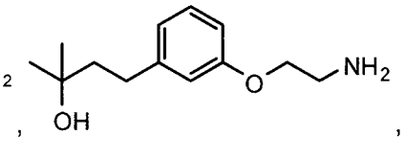
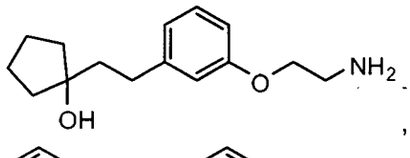
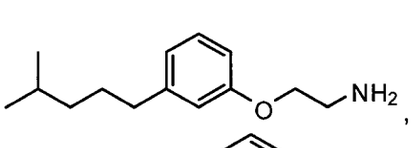
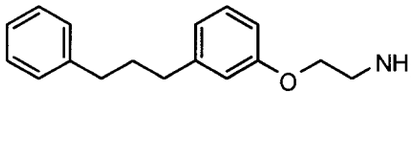
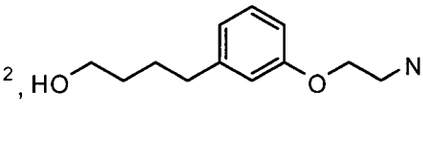
,

,



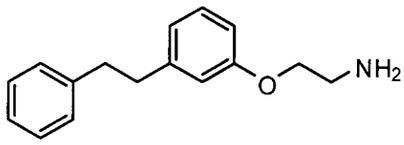
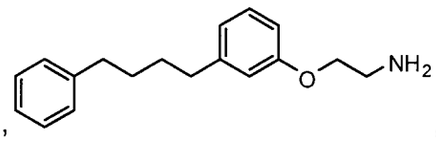
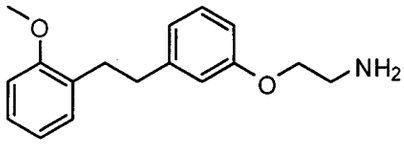
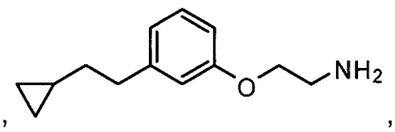
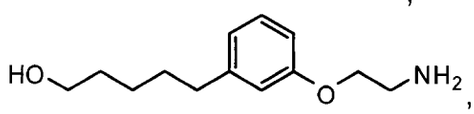
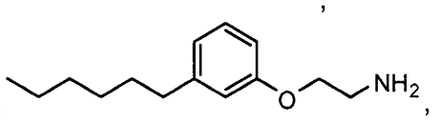
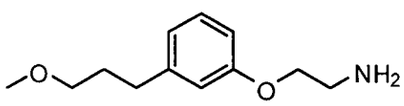
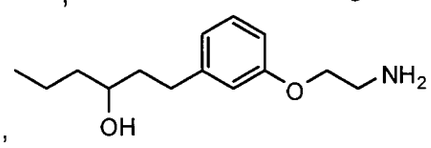
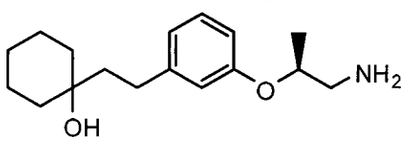
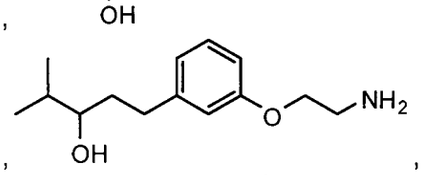
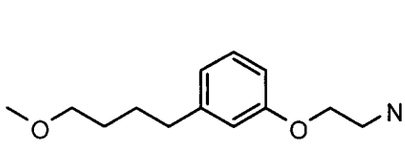
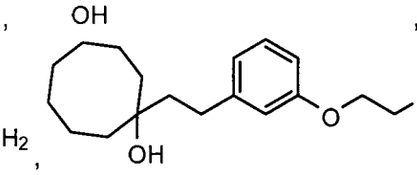
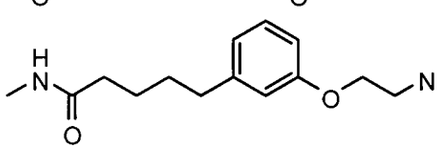

























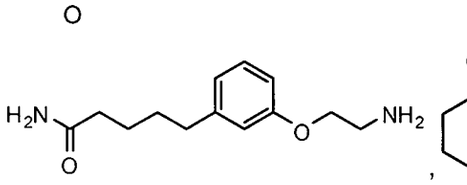
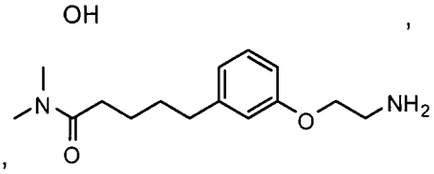
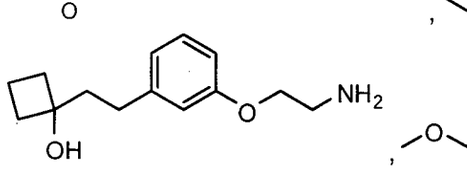
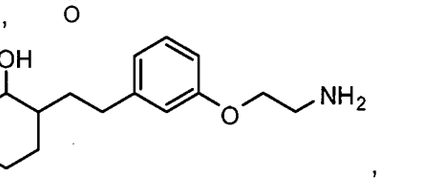
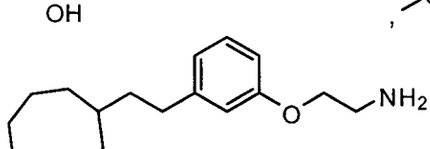
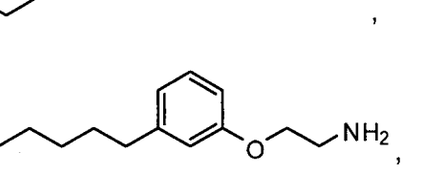
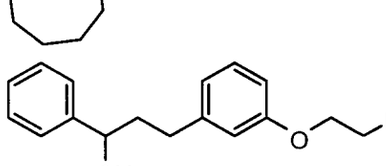
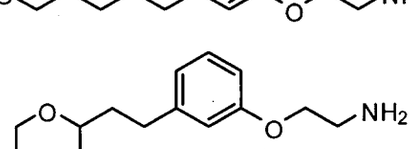
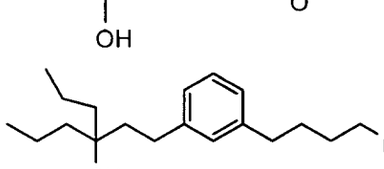
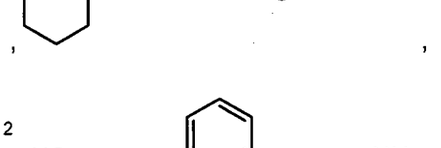


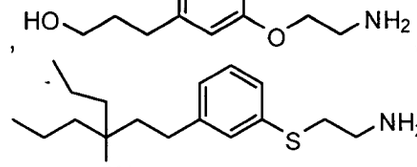























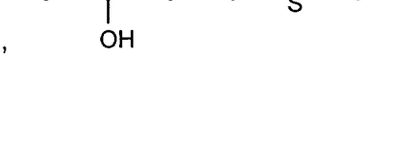


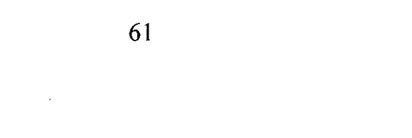
77

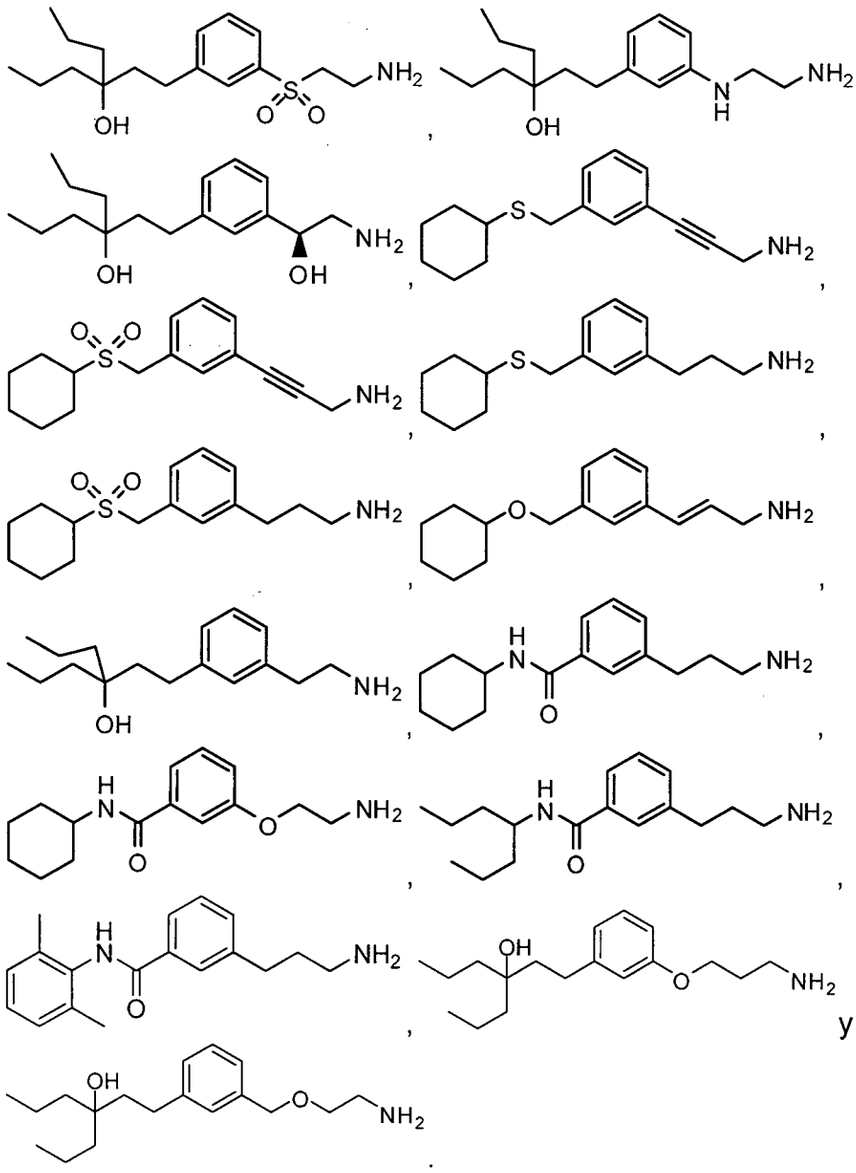






















INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

[0087] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente por referencia en el mismo grado que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera señalada de manera específica e individual como incorporada por referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0088] Las novedosas características de la invención se presentan en detalle en las reivindicaciones que se adjuntan. Se logrará una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que presenta formas de realización ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios de la invención, y los dibujos que acompañan, en los cuales:

[0089] La Figura 1 ilustra la actividad inhibitoria de isomerasa del compuesto del Ejemplo 3 (Compuesto 3). Los animales recibieron dosis orales por sonda de 1 mg/kg del compuesto, luego se "foto–blanquearon" (5000 Lux de luz blanca durante 10 minutos) 4, 24 y 48 horas luego de la dosificación, y volvieron a la oscuridad para permitir la recuperación del contenido de 11–*cis*–retinal de los ojos. Los ratones fueron sacrificados 2 horas después del blanqueamiento, sus ojos fueron extirpados y el contenido de retinoide fue analizado por HPLC.

[0090] La Figura 2 ilustra la inhibición dependiente de la concentración de la actividad de isomerasa por parte del compuesto del Ejemplo 19 (Compuesto 19). La Figura 2A muestra la inhibición dependiente de la concentración de la recuperación de 11–cis retinal (oxima). La Figura 2B muestra la respuesta a la dosis (log de la dosis, mg/ml), en la cual los datos están normalizados a un porcentaje de inhibición de la actividad de isomerasa. La inhibición de la recuperación estuvo relacionada con la dosis, y el valor de ED_{50} (la dosis de compuesto que proporciona una inhibición del 50% de la recuperación de 11–cis retinal (oxima)) se estimó en 0,651 mg/kg. Se incluyeron cinco animales en cada grupo de tratamiento. Las barras de error corresponden al error estándar.

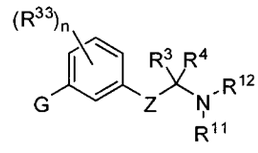
DESRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0091] En la presente se describen compuestos derivados de amina que inhiben un paso de isomerización del ciclo retinoide. Estos compuestos y las composiciones que comprenden estos compuestos son útiles para inhibir la degeneración de células retinales o para mejorar la supervivencia de células retinales. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente son útiles para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos, que incluyen enfermedades o trastornos retinales, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

I. Compuestos derivados de amina

[0092] En ciertas formas de realización, se proporcionan compuestos derivados de amina que comprenden un enlace *meta*–sustituido que termina en un resto con contenido de nitrógeno. El resto con contenido de nitrógeno puede ser, por ejemplo, una amina, una amida o un *N*–heterociclilo. El enlace comprende tres átomos de enlace, que incluyen al menos dos átomos de carbono y hasta un heteroátomo, tal como azufre, oxígeno y nitrógeno. Estos átomos de enlace forman una combinación de enlaces químicos estables de construcción lineal, que incluyen enlaces carbono–carbono, enlaces carbono–nitrógeno, enlaces nitrógeno–nitrógeno, enlaces carbono–oxígeno y enlaces carbono–azufre simples, dobles o triples, y similares.

[0093] Por consiguiente, en una forma de realización, se proporciona un compuesto de fórmula (A), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (A)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

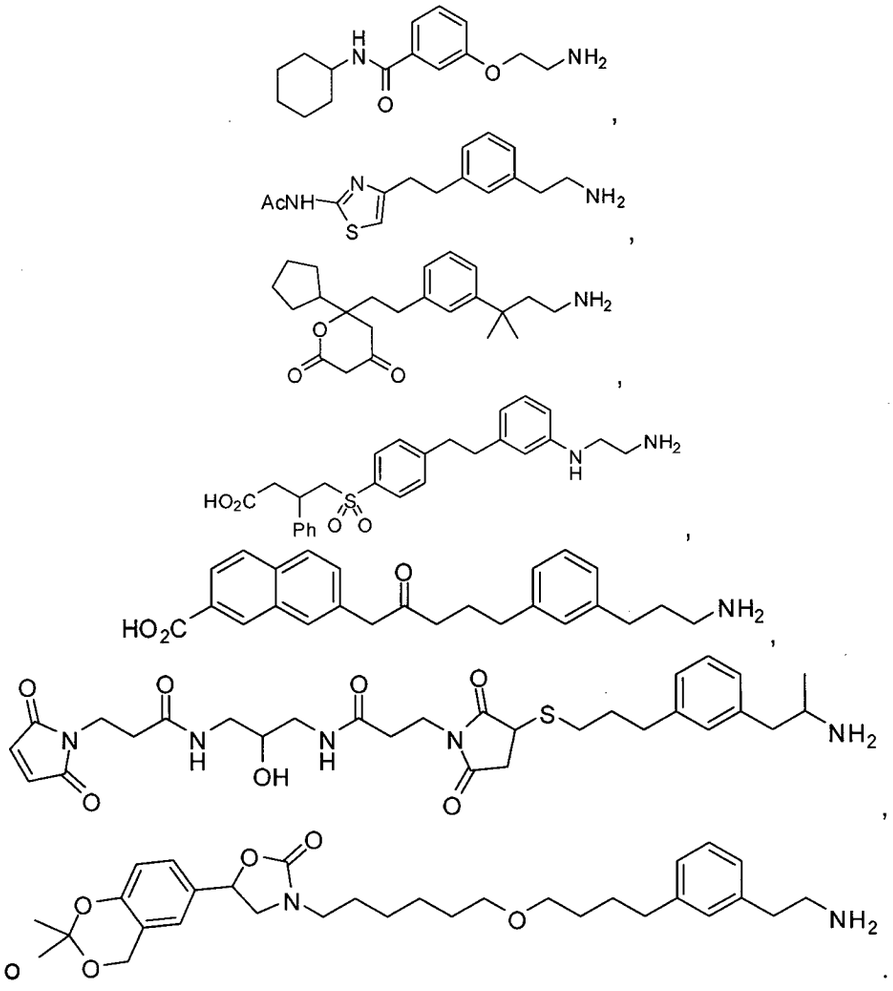
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



[0094] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), 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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

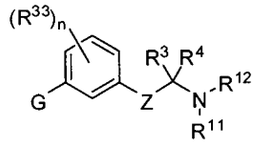
R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[0095] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A) que tiene la estructura de Fórmula (B)



Fórmula (B)

en donde

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

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[0096] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

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

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[0097] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

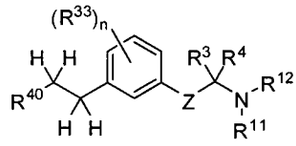
[0098] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

[0099] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B) que tiene la estructura de Fórmula (C)



Fórmula (C)

en donde

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

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{13}; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^{19}, –$NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

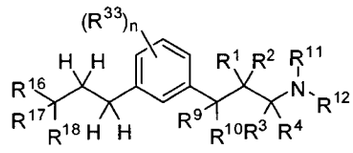
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, –C(=O)R^{22}; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

[00100] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (C), en donde

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo.

[00101] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (C) que tiene la estructura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[00102] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto en donde cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o $-OR^6$;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

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

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

[00103] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00104] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde R^{11} es hidrógeno y R^{12} es $-C(=O)R^{23}$, en donde R^{23} es alquilo.

[00105] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o $-OR^6$;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo;

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

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

[00106] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde

n es 0;

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

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00107] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (D), en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o –OR^6;

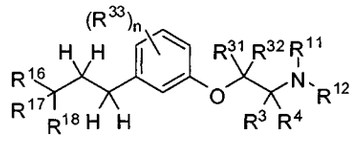
R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o –OR^{19}; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y

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

[00108] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (C) que tiene la estructura de Fórmula (E):



Fórmula (E)

en donde

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^{23} se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00109] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00110] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[00111] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

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

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

[00112] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00113] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquiloC_1–C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00114] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (E), en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y

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

[00115] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), en donde

Z es un enlace, $-X-C(R^{31})(R^{32})-$ o $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^{1})(R^{2})-$; y

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

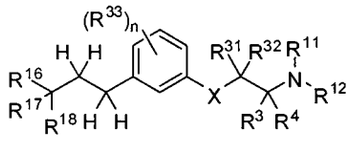
[00116] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A), en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

[00117] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A) que tiene la estructura de Fórmula (F):



Fórmula (F)

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} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

R^{23} se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

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

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00118] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde n es 0, y cada R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00119] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

[00120] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

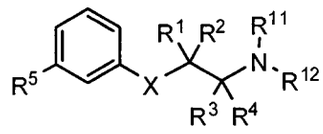
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo; y

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

[00121] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

[00122] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (F), en donde R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquiloC_1–C_5; R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

[00123] En una forma de realización se proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

X es –$C(R^9)(R^{10})$– o –O–;

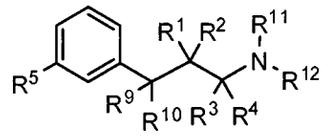
R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^6, –NR^7R^8 o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[00124] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) que tiene una estructura de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^6, –NR^7R^8 o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[00125] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00126] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo.

[00127] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^5 es alquiloC_5–C_9, aralquilo o carbociclilalquilo.

[00128] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno;

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo; y

R_5 es alquiloC_5–C_9.

[00129] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde R^5 es alquiloC_5–C_9 sustituido con $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo.

[00130] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y

R^5 es aralquilo.

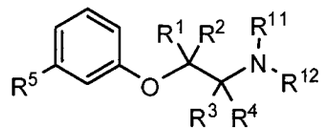
[00131] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ia), en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y

R^5 es carbociclilalquilo.

[00132] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) que tiene una estructura de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o –C(=O)R^{13}; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[00133] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), en donde R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

[00134] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), en donde cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

[00135] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (Ib), en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno, y

R^5 es alquiloC_5–C_9, carbociclilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo.

[00136] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

3–(3–pentilfenil)propan–1–amina;

3–(3–hexilfenil)propan–1–amina;

3–(3–(3,3–dimetilbutil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(octan–4–il)fenil)propan–1–amina;

4–(3–(3–aminopropil)fenil)butan–1–ol;

6–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–1–ol;

3–(3–(6–metoxihexil)fenil)propan–1–amina;

4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol;

1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol;

4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbutan–2–ol;

3–(3–(3–aminopropil)fenil)propan–1–ol;

3–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–amina;

1–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–3–ol;

4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol;

3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–fenetilfenil)propan–1–amina;

3–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–amina;

3–amino–1–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol;

3–(3–(2–metilfenetil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–(bifenil–3–il)etil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–(naftalen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–ciclohexiletil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–amina;

3–amino–1–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–ol;

1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(3–aminopropil)fenetil)cicloheptanol;

1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)cicloheptanol;

4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)heptan–4–ol;

1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)cicloheptanol;

4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol;

6–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–1–ol;

2–(3–(3–ciclopentilpropil)fenoxi)etanamina;

2–(3–(2–(piridin–3–il)etil)fenoxi)etanamina;

2–(3–(2–(piridin–2–il)etil)fenoxi)etanamina; y

2–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenoxi)etanamina.

[00137] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo.

[00138] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo.

[00139] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$.

[00140] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$.

[00141] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

G se selecciona de $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$.

[00142] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

R^{42} es hidrógeno o alquiloC_1–C_3; y

R^{40} es arilo o heteroarilo.

[00143] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; y

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

[00144] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (B), en donde

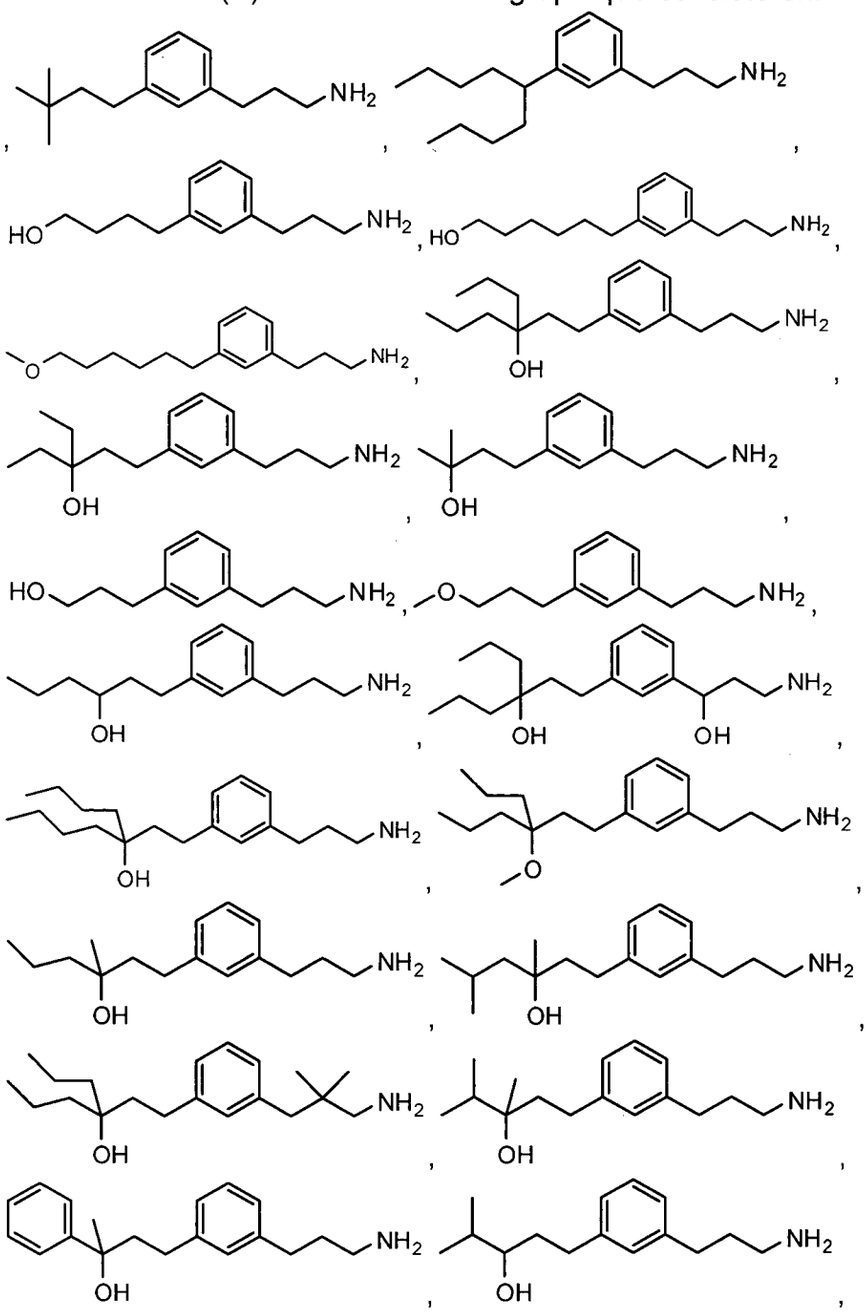
R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$;

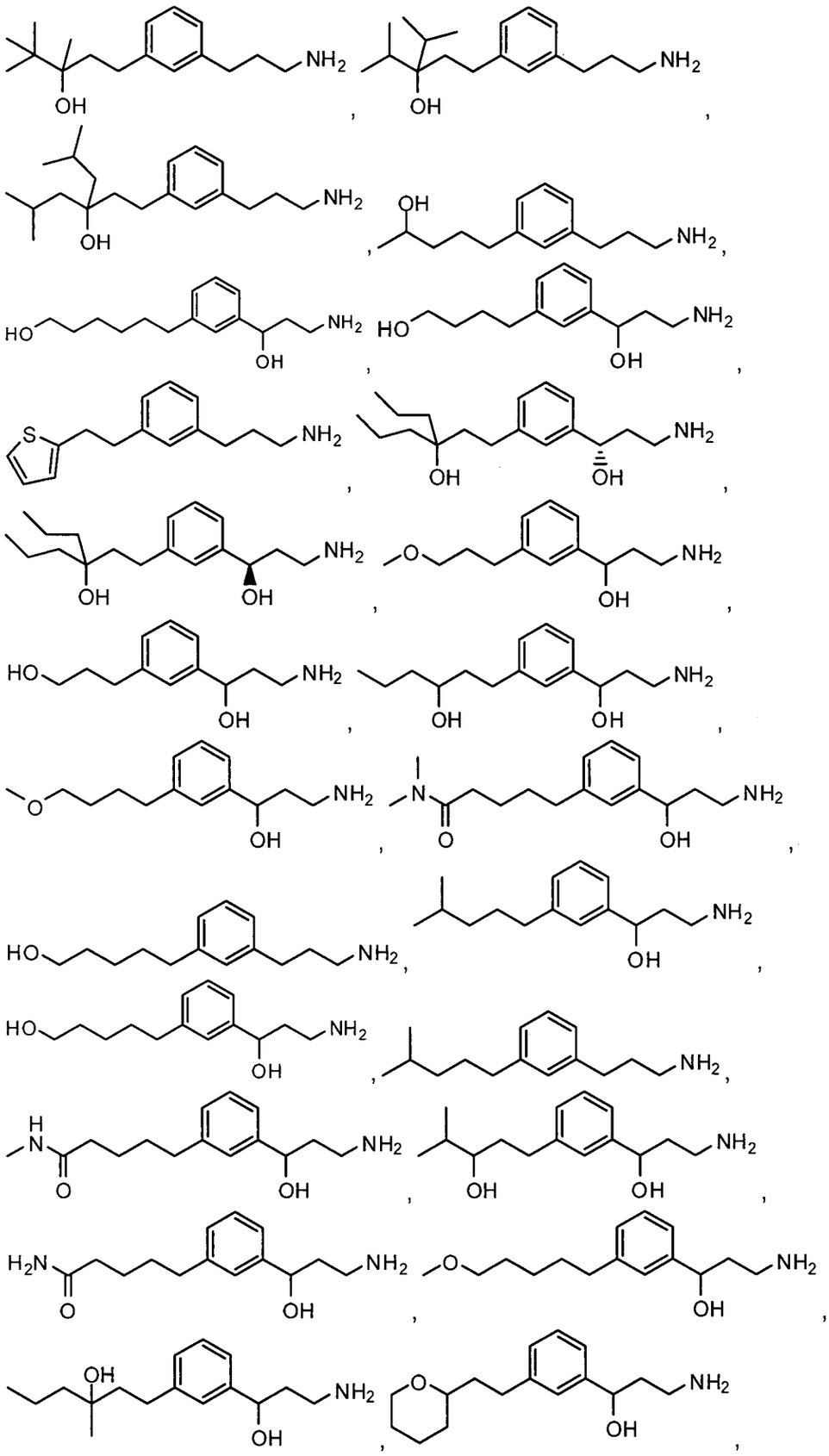
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

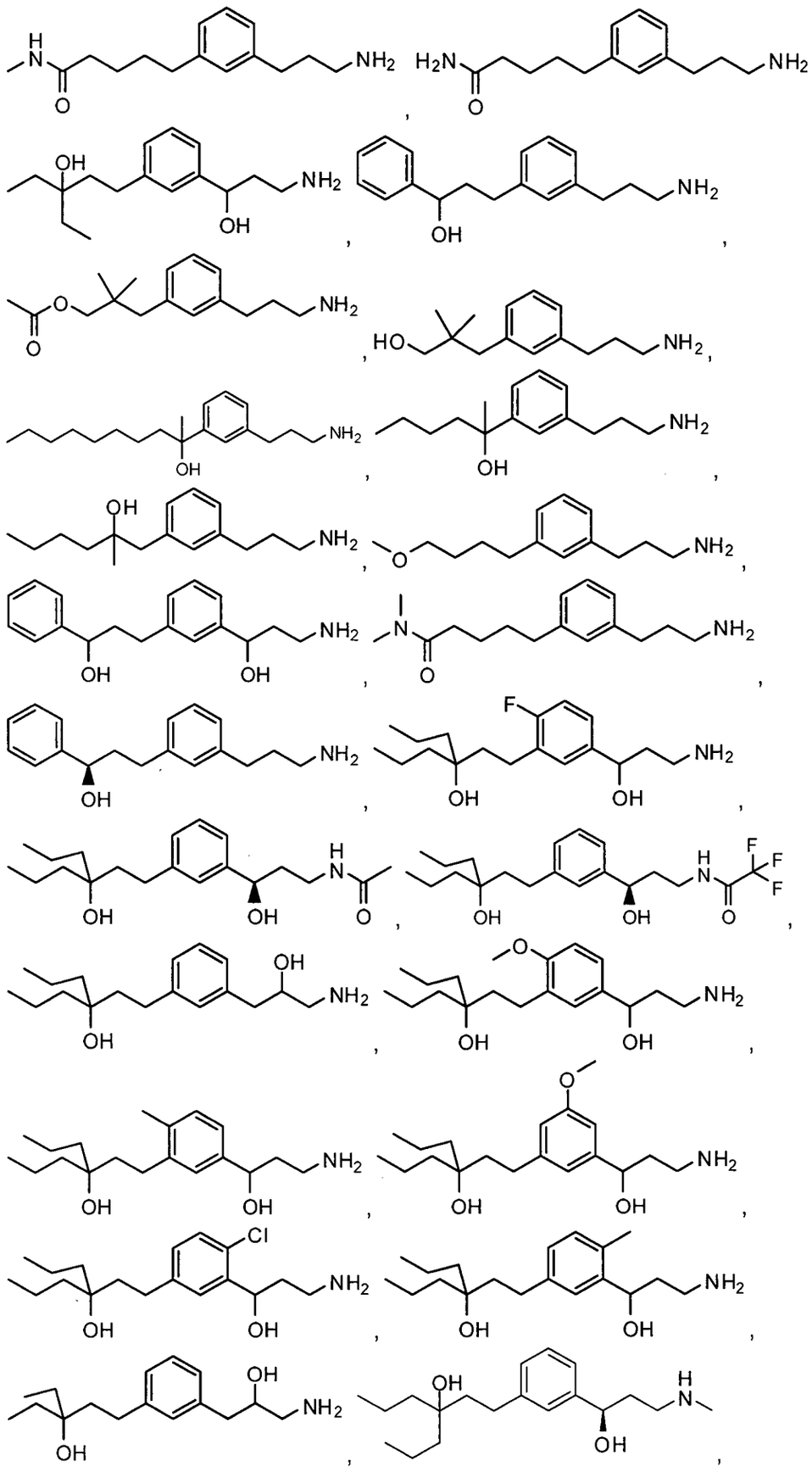
R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

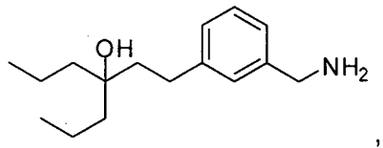
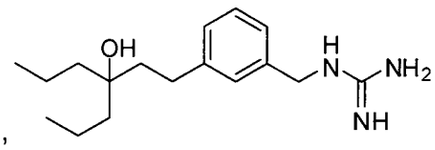
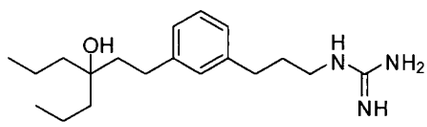
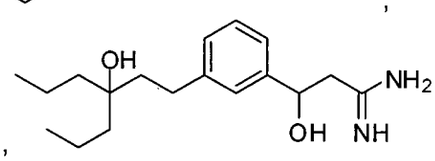
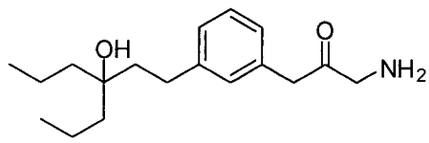
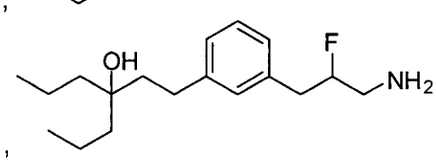
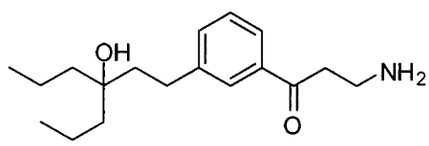
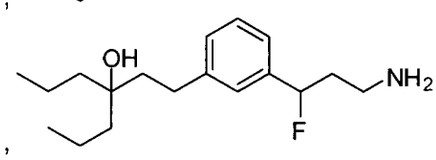
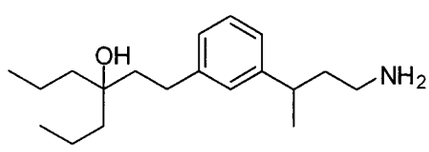
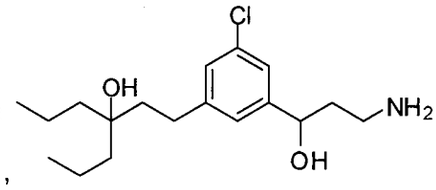
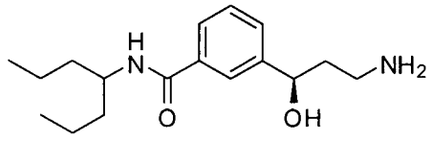
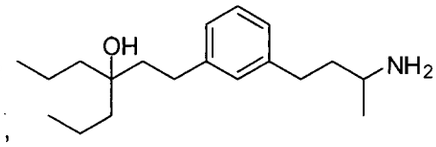
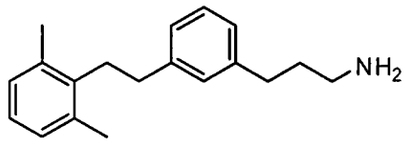
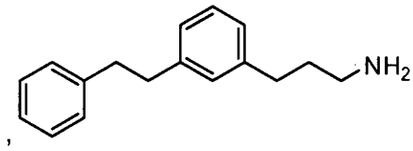
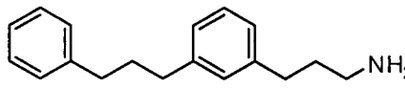
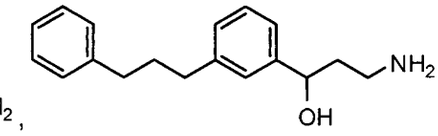
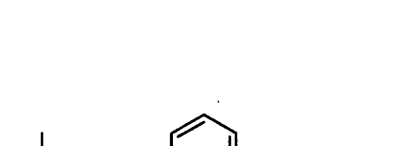
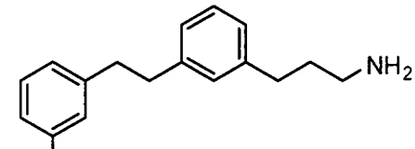
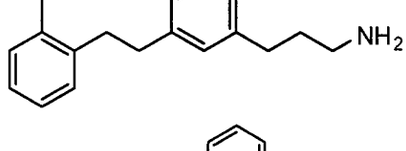
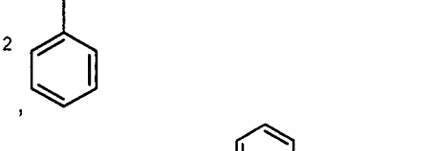
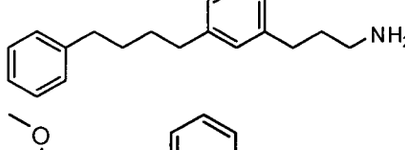
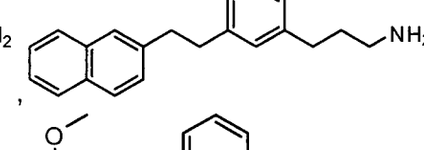
[00145] En una forma de realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (A) en donde uno, varios o todos los átomos de ^{1}H no intercambiables han sido sustituidos con átomos de ^{2}H.

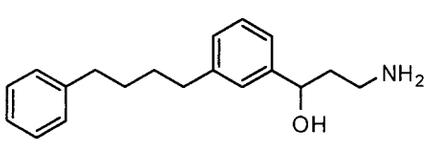
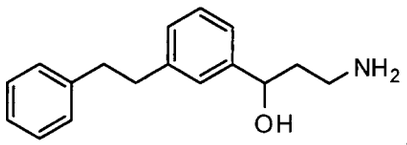
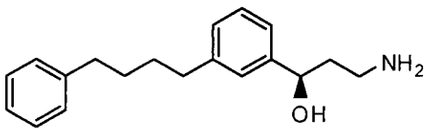
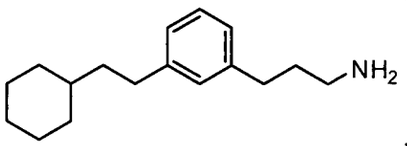
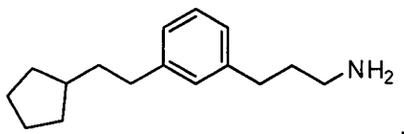
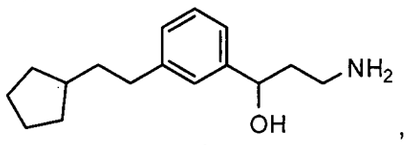
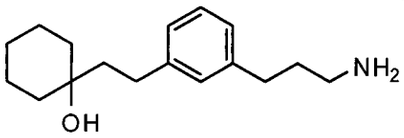
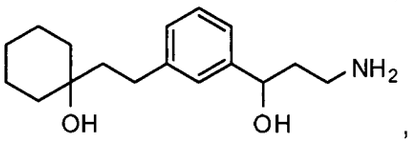
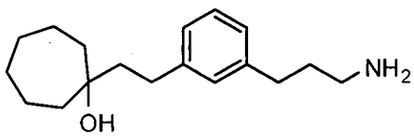
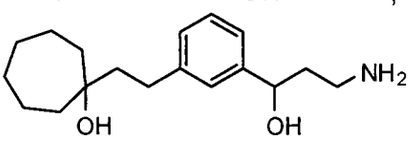
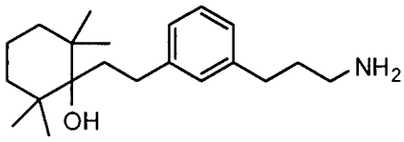
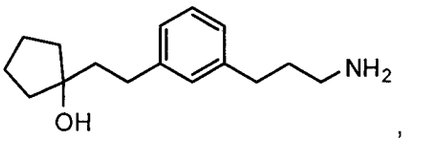
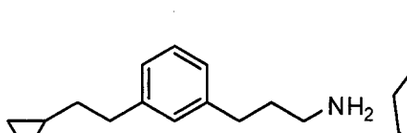
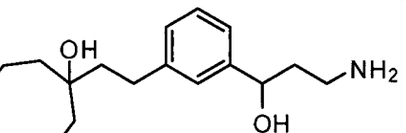
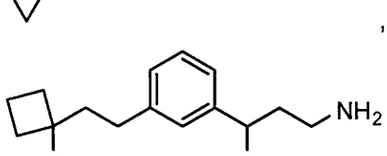
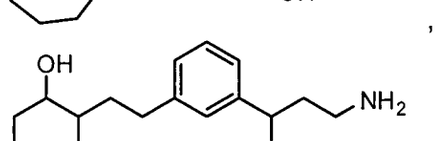
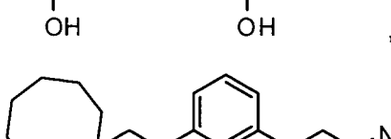
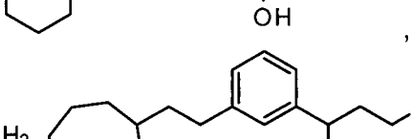
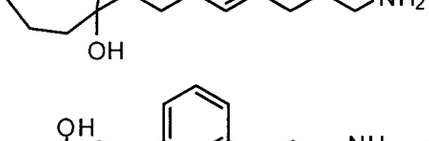
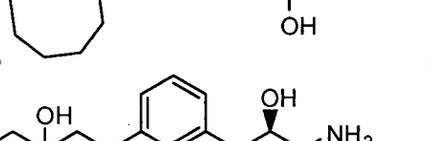
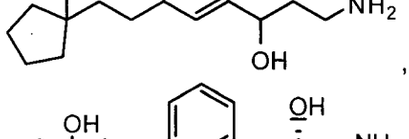
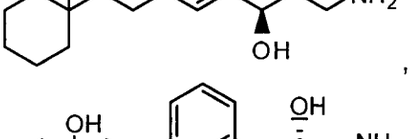
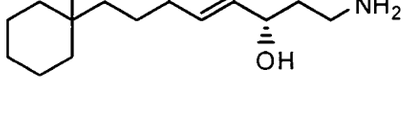
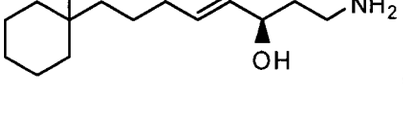
[00146] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (A) seleccionado del grupo que consiste en:

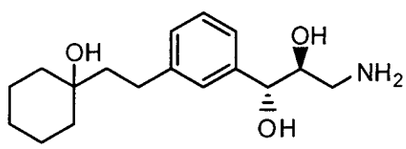
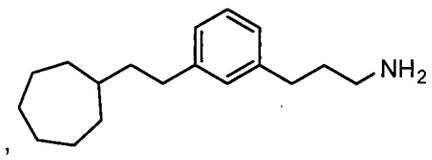
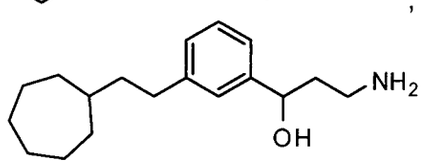
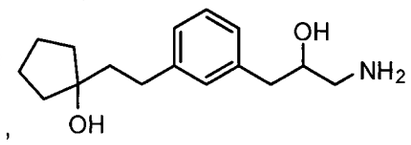
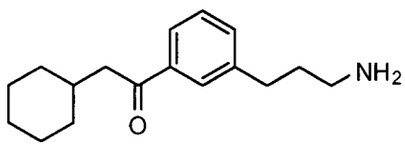
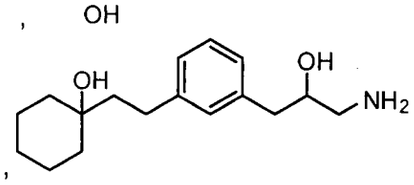
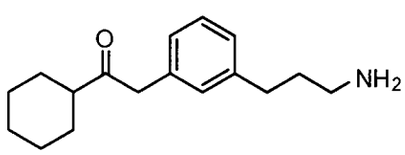
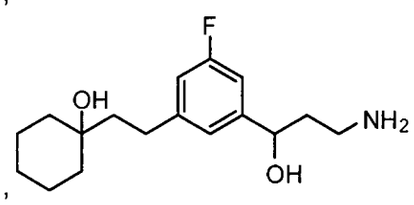
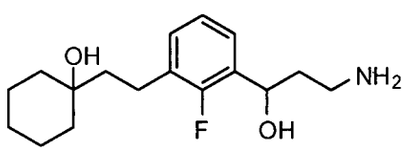
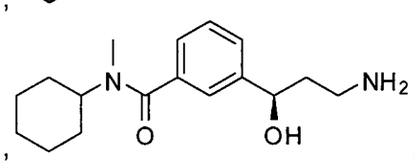
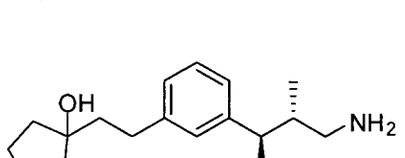
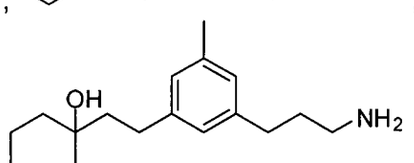
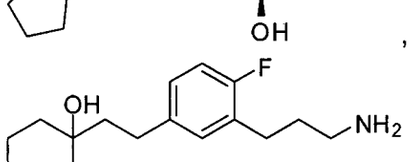


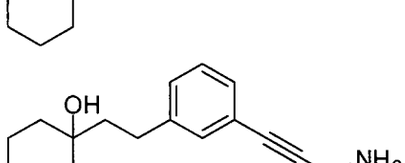
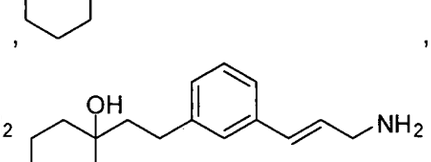
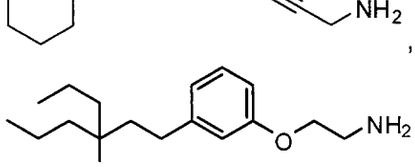
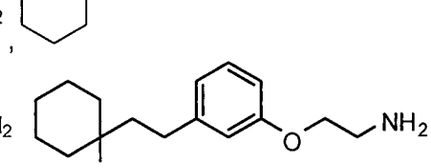
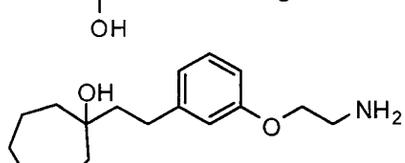
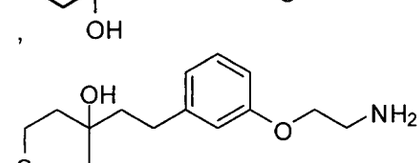
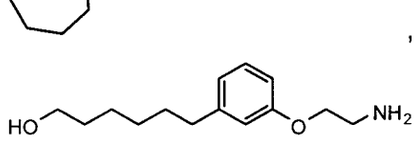
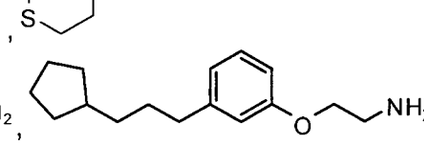


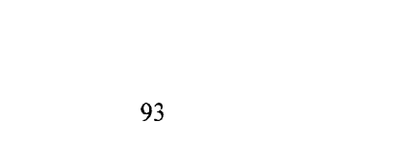


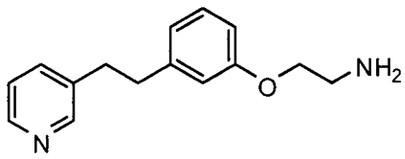
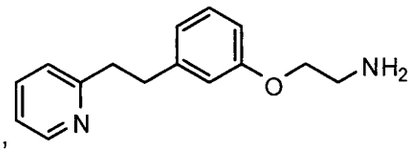
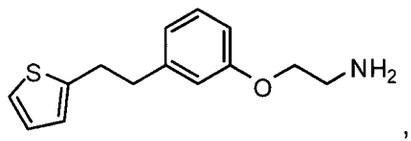
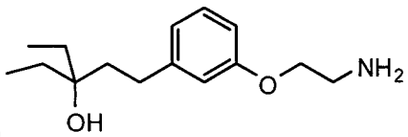
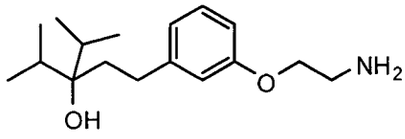
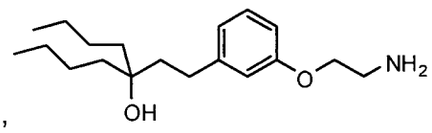
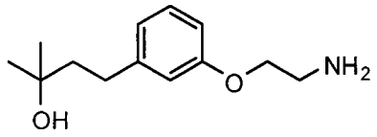
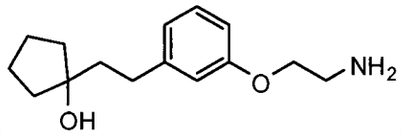
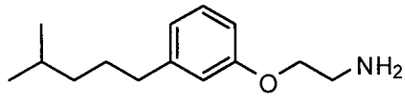
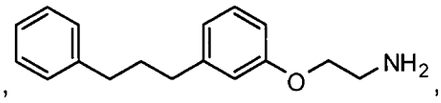
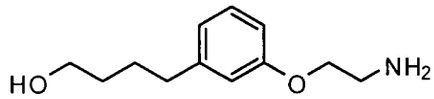
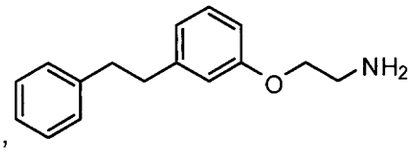
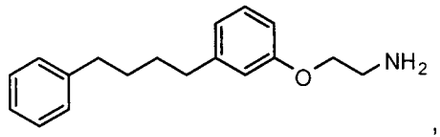
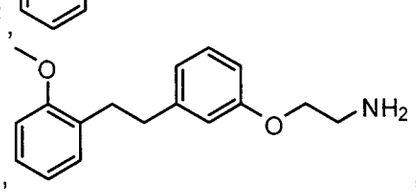
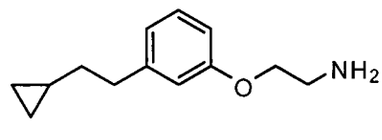

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

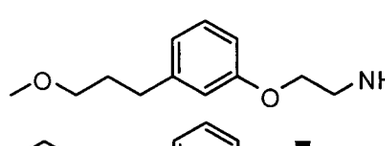

























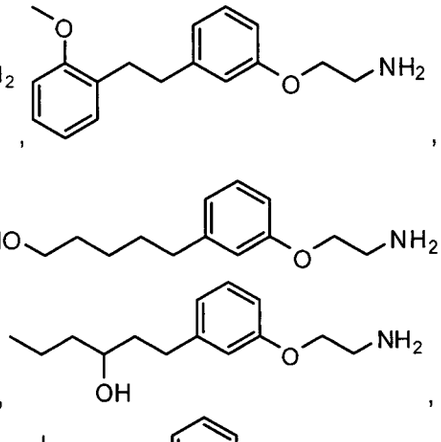
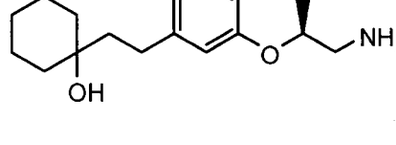
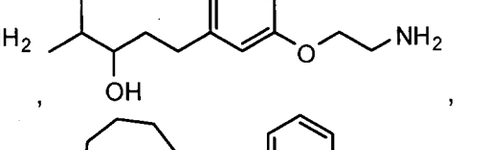
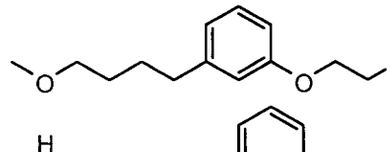
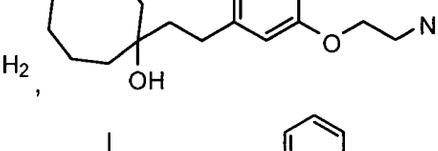
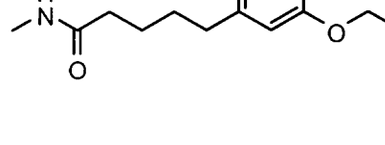
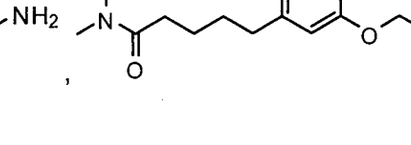














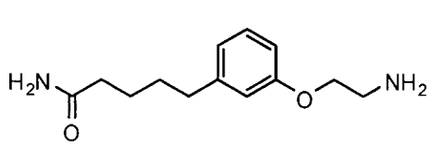
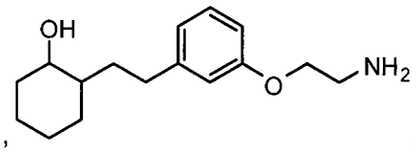
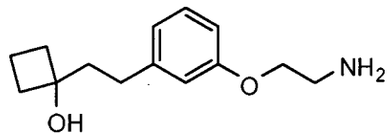
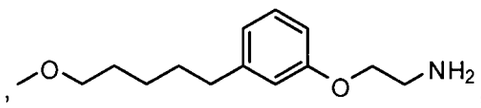
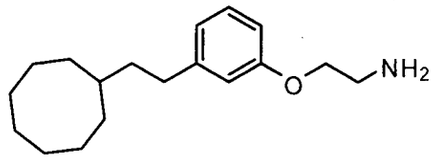
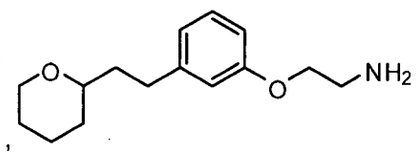
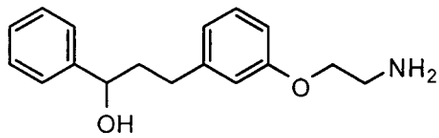
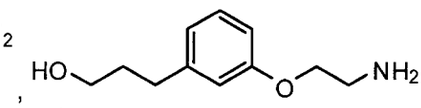
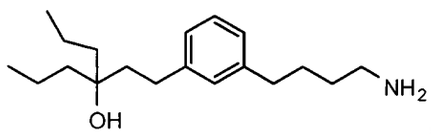
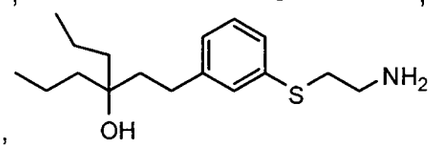
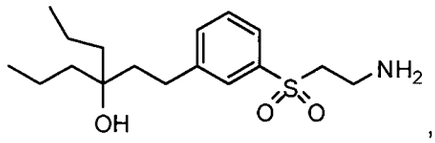
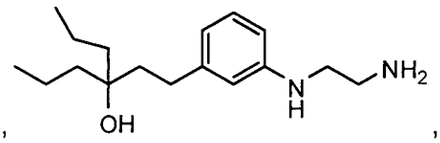
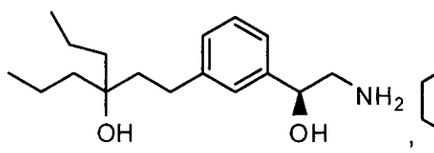
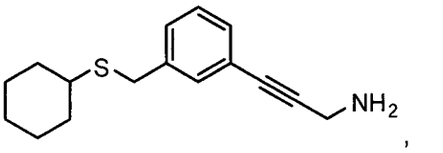
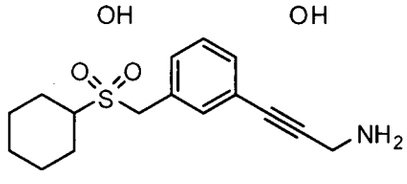
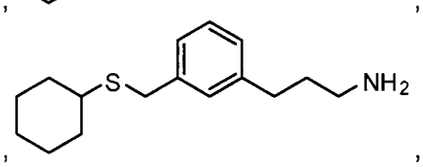
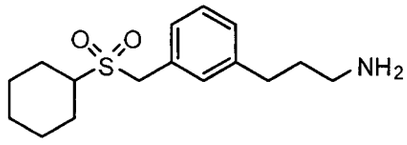
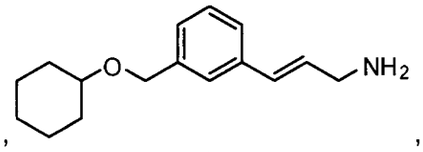
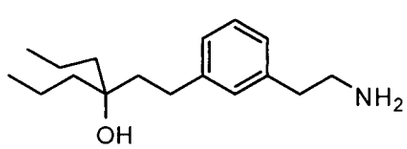
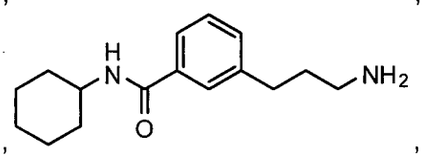


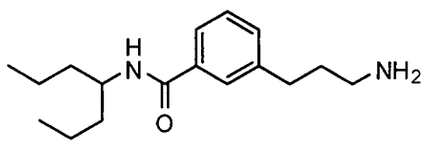
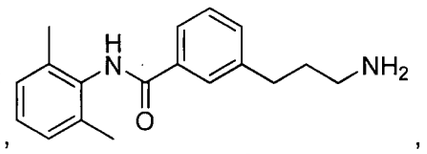
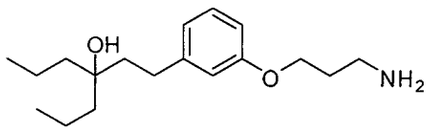
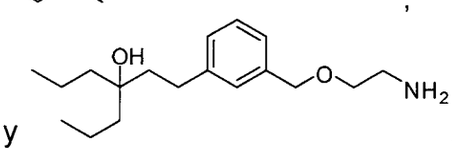


















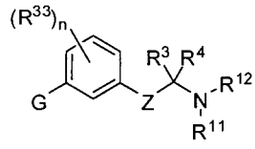


y

[00147] En una forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (A) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (A)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

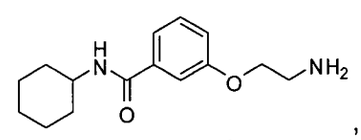
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

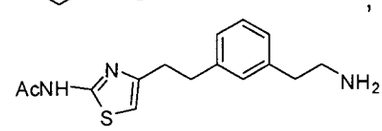
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

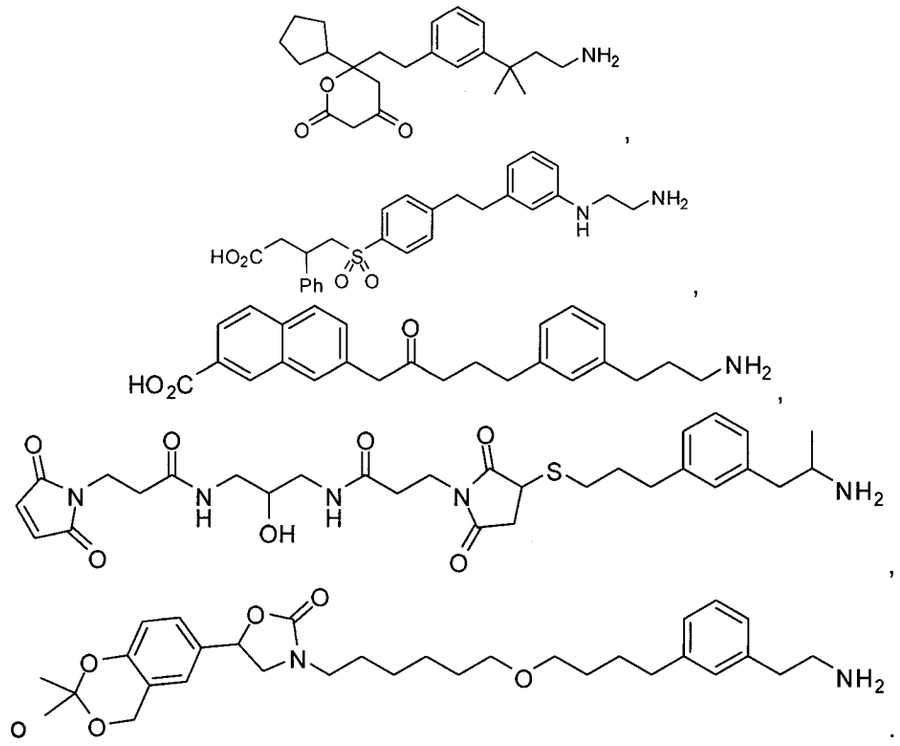
cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



,



,



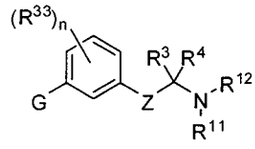
[00148] En una forma de realización adicional se proporciona un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa, lo cual resulta en la producción de 11–cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor de ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto no retinoide en donde el valor de ED_{50} es medido luego de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto no retinoide, en donde el compuesto no retinoide es un compuesto alcoxilo. En una forma de realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una

composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente.

[00149] En una forma de realización adicional, se proporciona 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 de células que expresan RPE65 y LRAT, en donde el extracto además comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos 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 0,1 μM o menos. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11–cis–retinol con una 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, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[00150] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que

comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos

forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00151] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00152] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se

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

[00153] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto 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, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico se selecciona de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos y bastones, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía por premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con la esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con una infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía y un trastorno retinal asociado con el SIDA. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el

ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00154] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[00155] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[00156] En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G).

[00157] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se reduce la isquemia en el ojo.

[00158] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como

se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se inhibe la neovascularización en la retina.

[00159] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

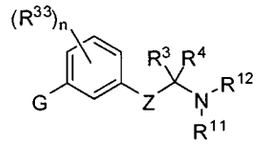
[00160] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

[00161] En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G). En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del

sujeto, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00162] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00163] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $–X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–$;

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

125

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

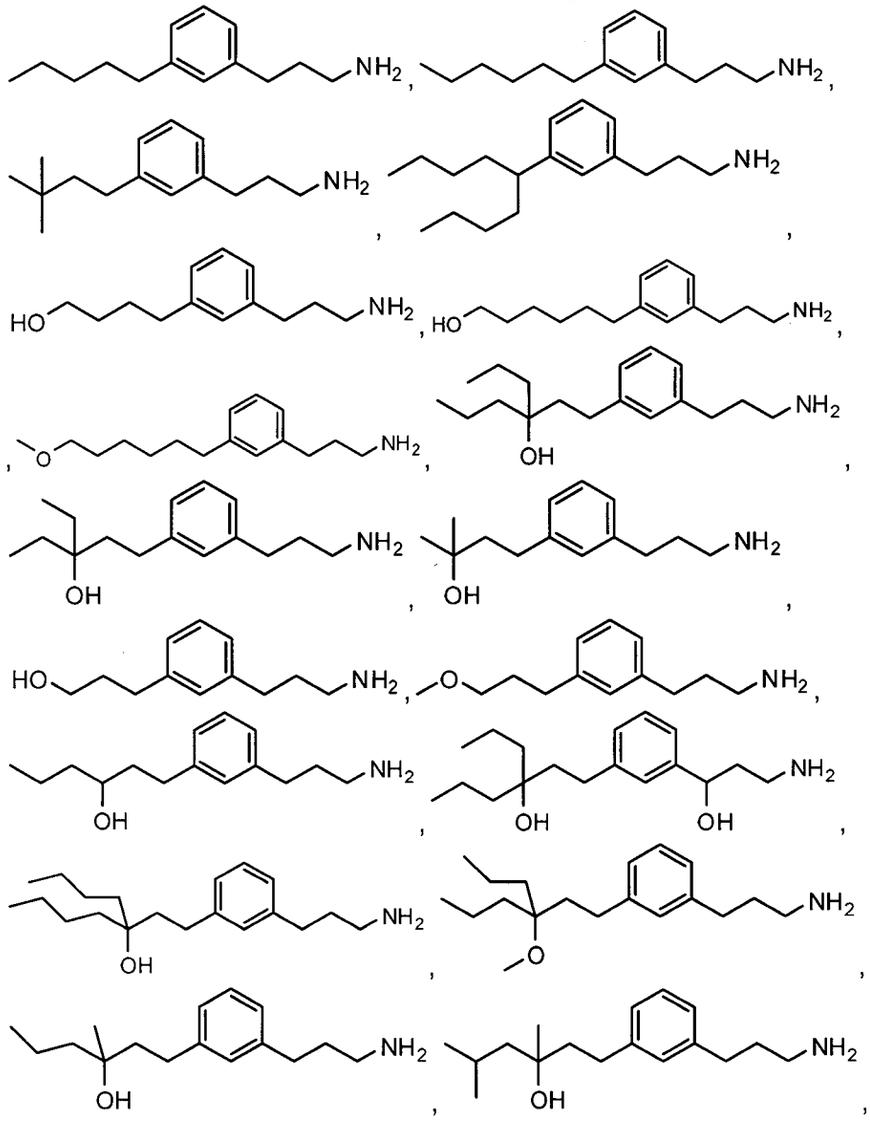
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o

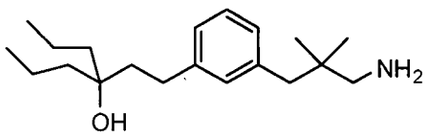
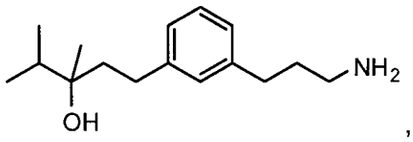
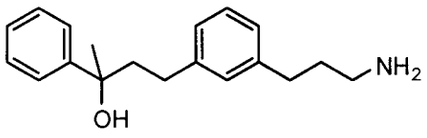
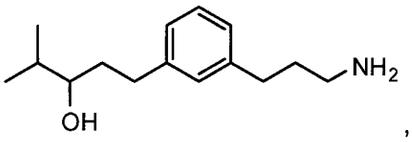
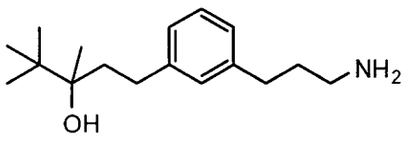
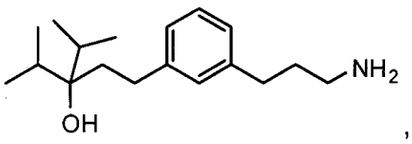
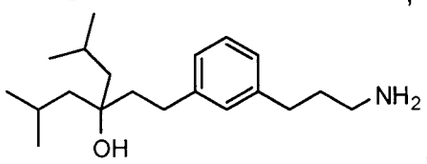
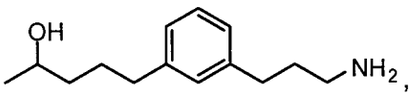
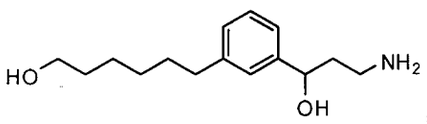
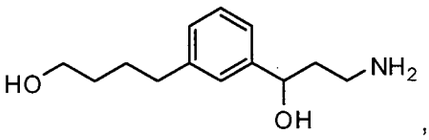
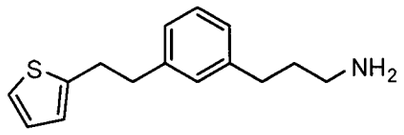
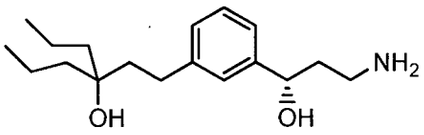
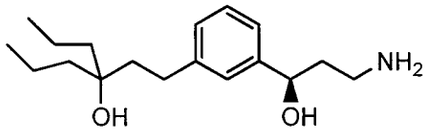
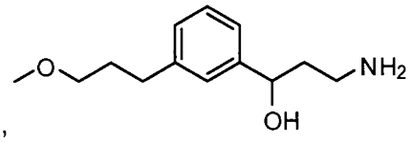
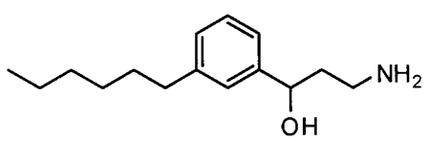
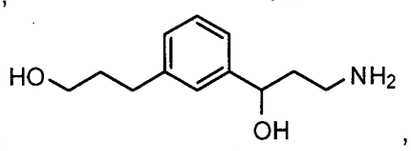
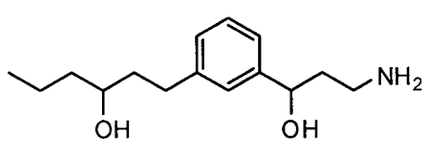
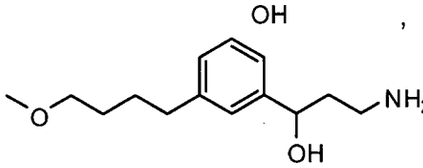
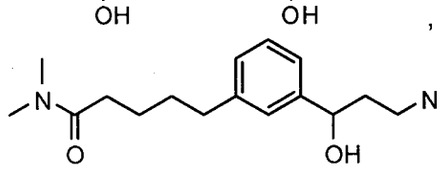
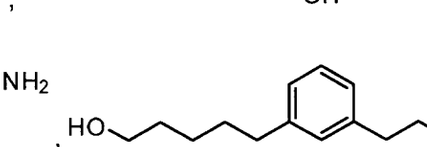
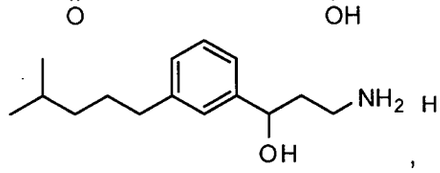
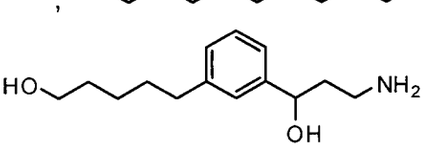
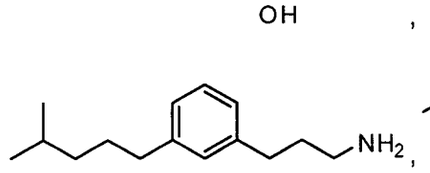
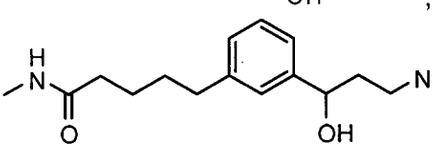
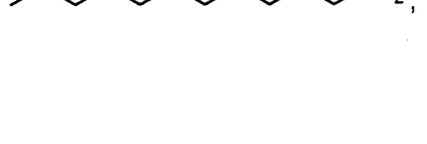
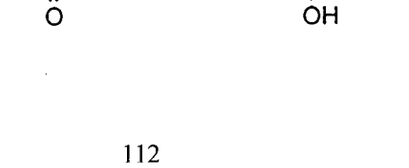
R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

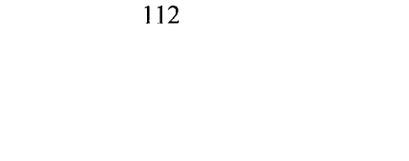
R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

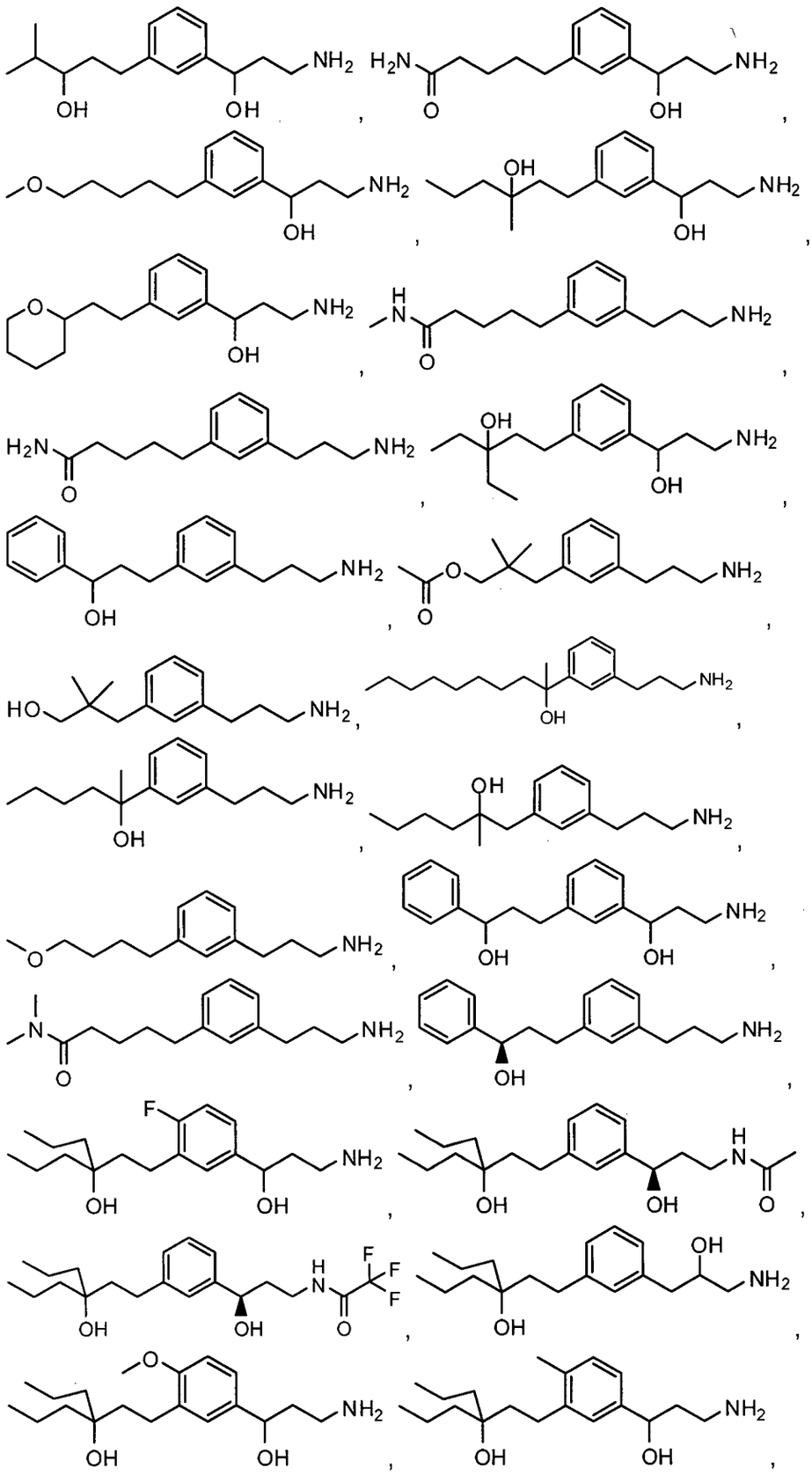
cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

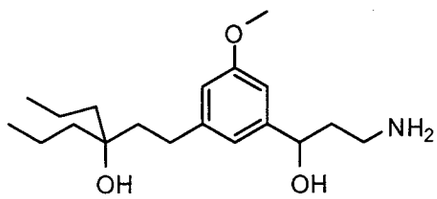
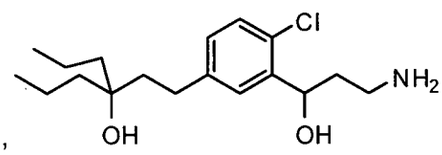
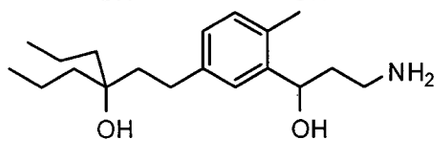
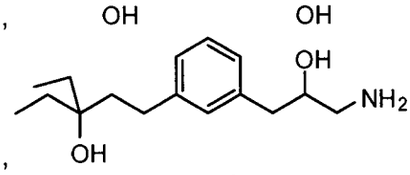
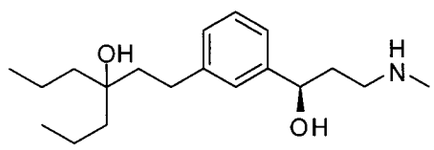
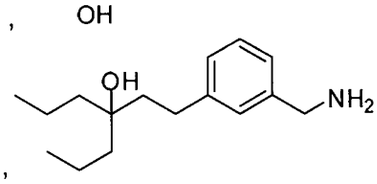
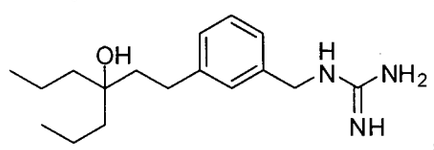
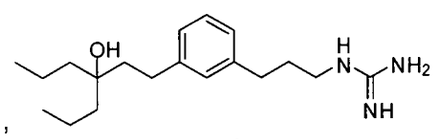
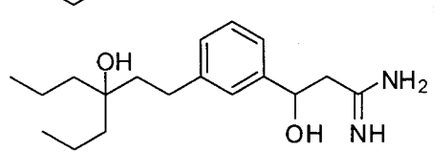
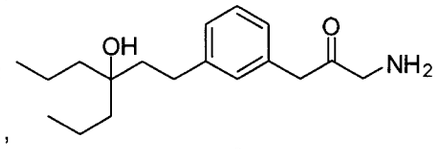
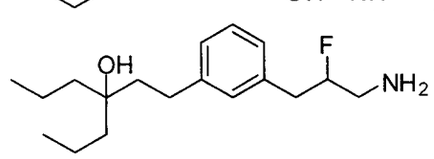
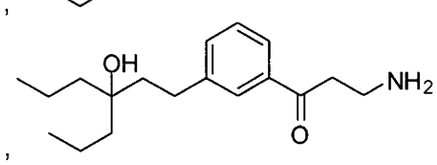
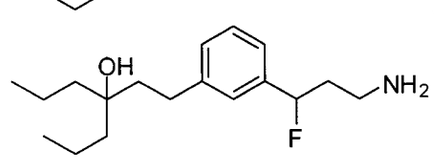
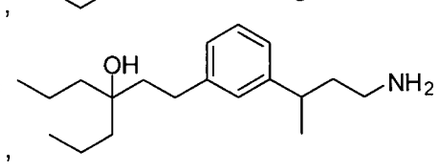
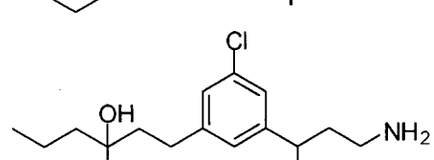
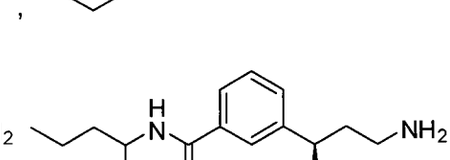
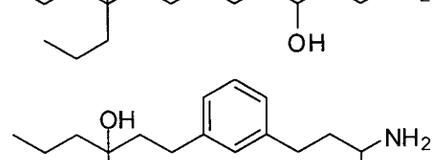
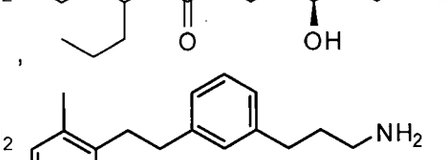
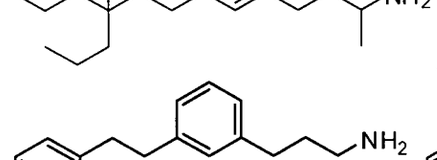
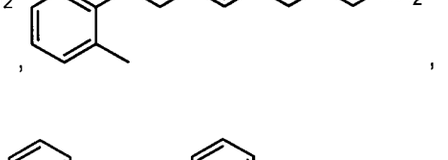
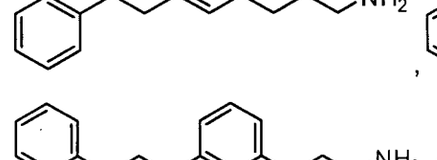
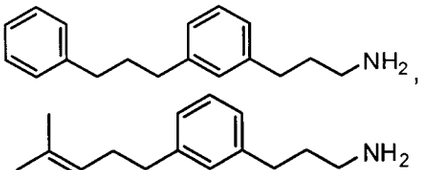
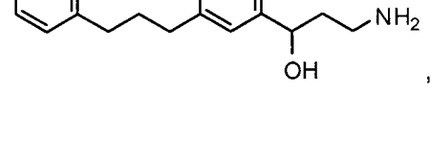
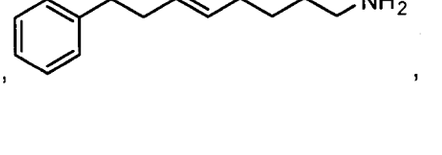
[00164] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G), en donde el compuesto de Fórmula (G) se selecciona del grupo que consiste en:

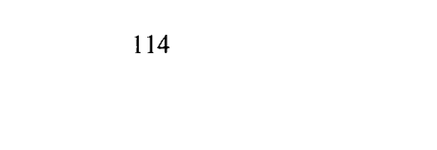


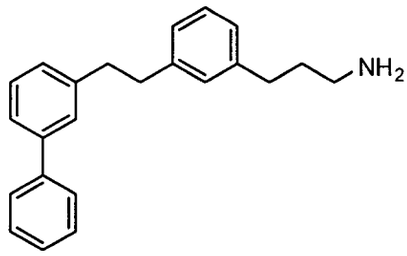
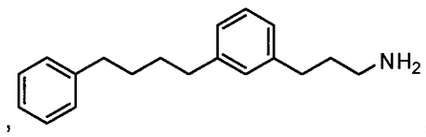
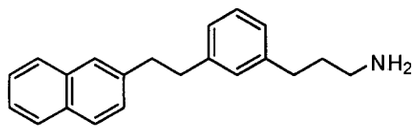
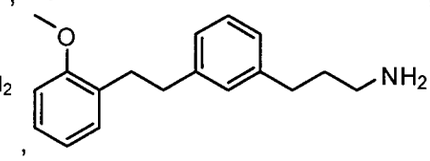
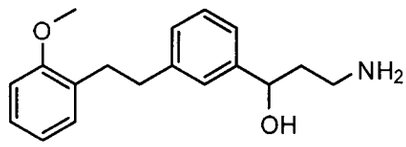
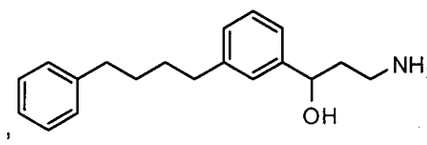
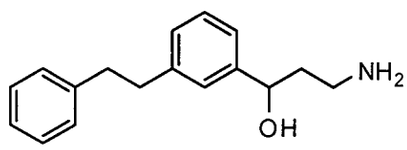
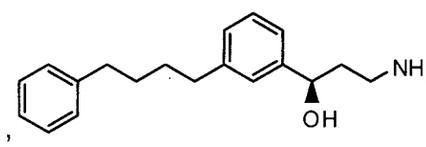
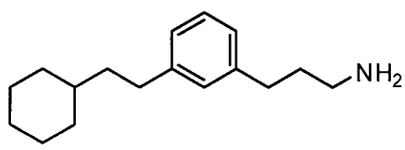
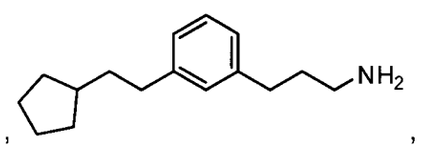
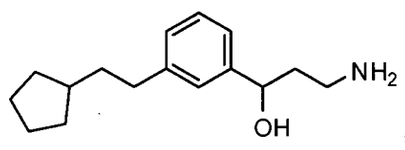
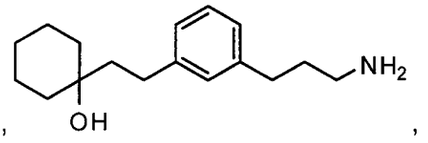
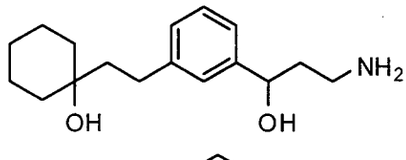
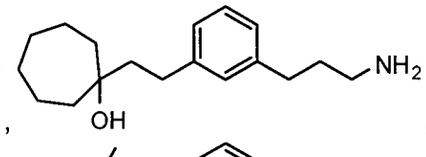
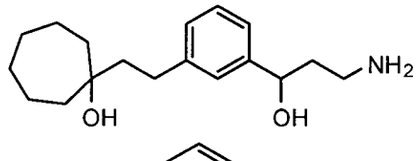
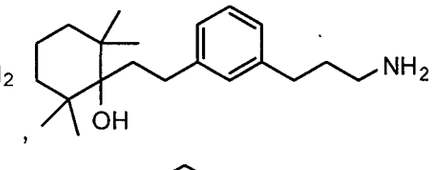
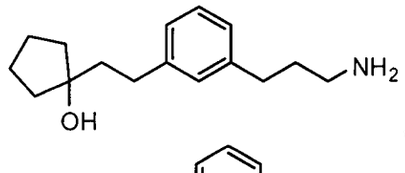
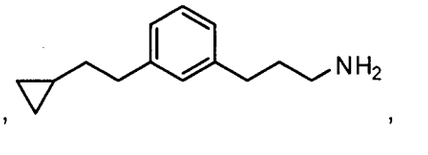
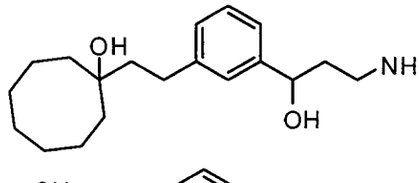
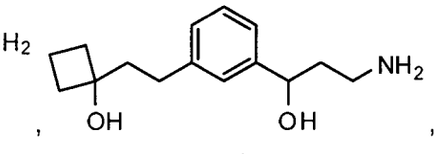
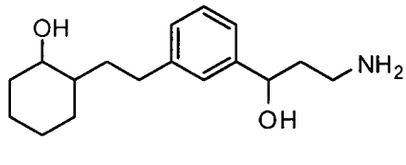
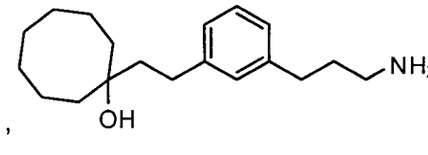



























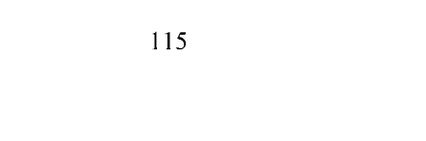


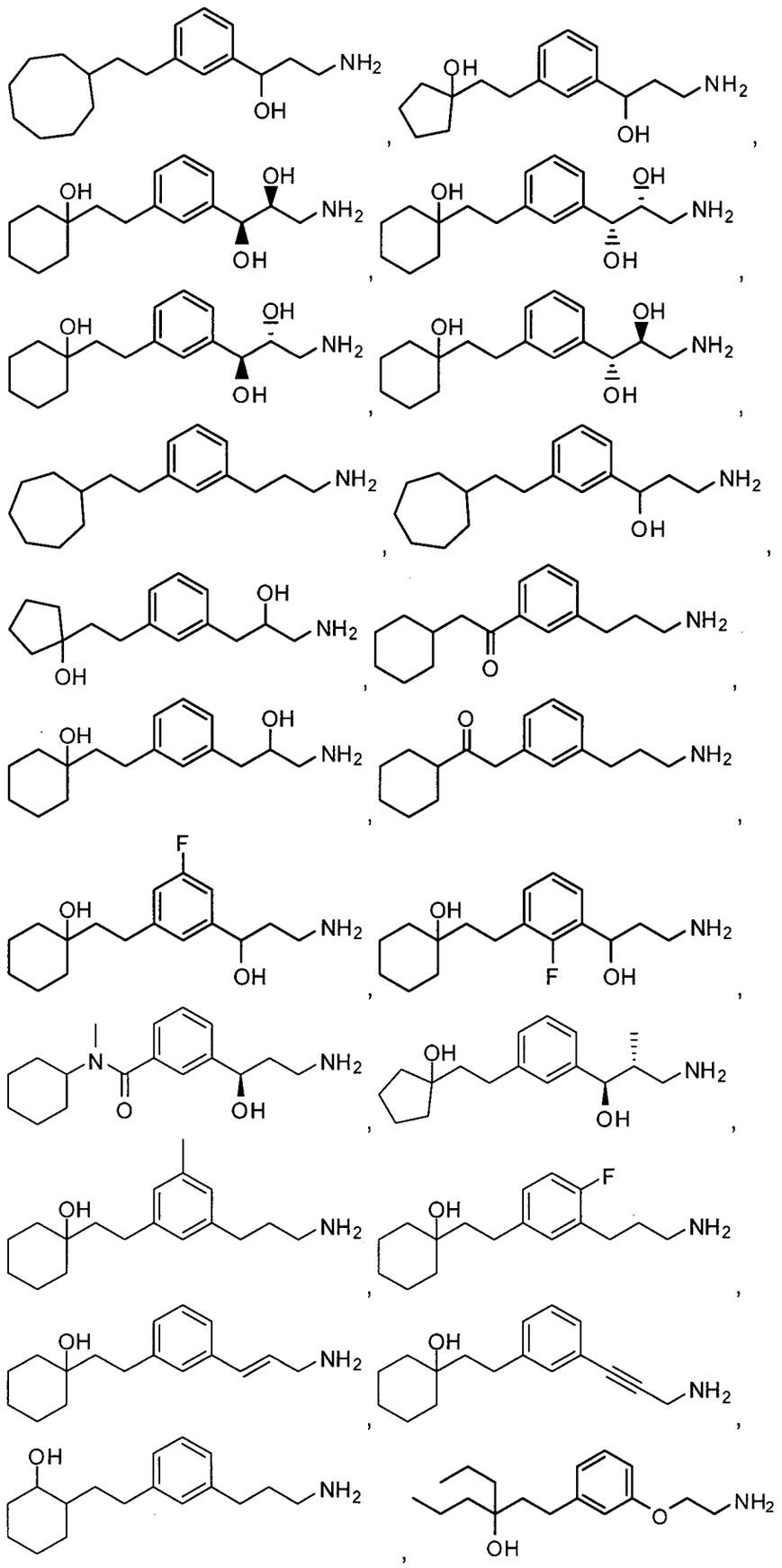


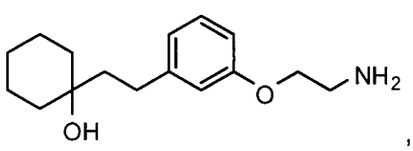
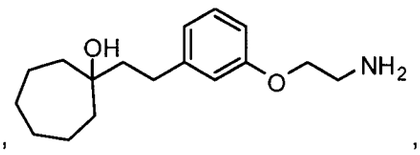
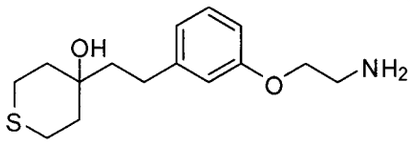
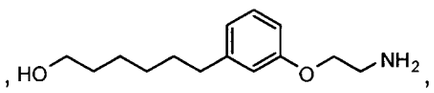
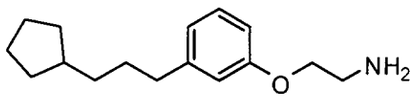
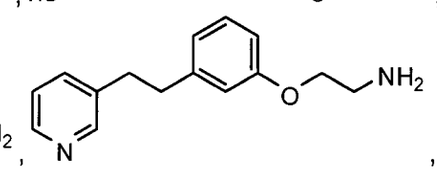
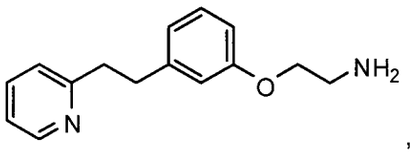
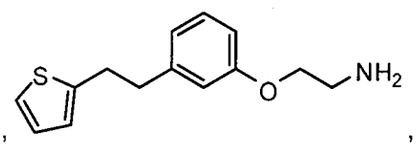
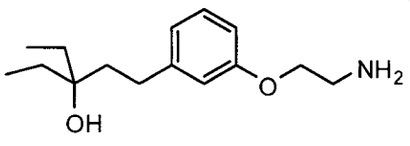
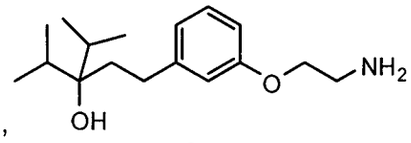
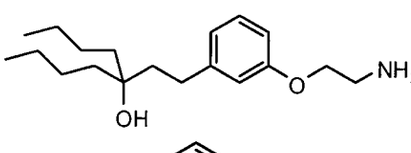
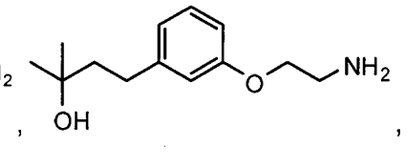
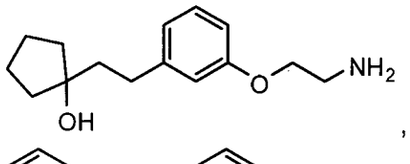
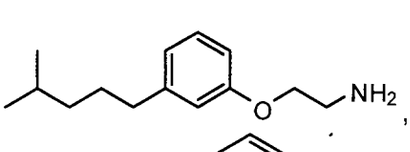
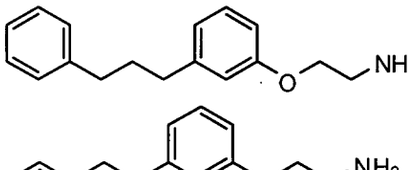
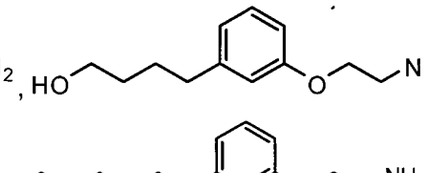
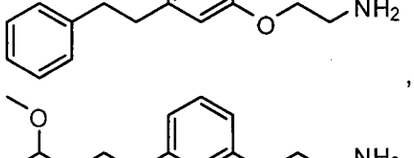
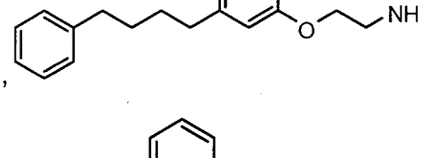
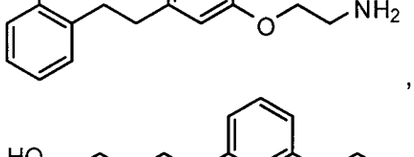
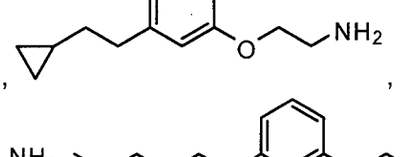
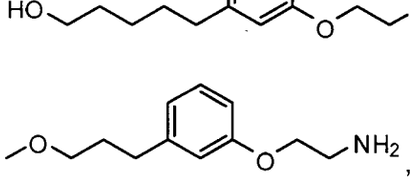
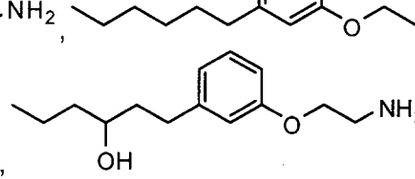
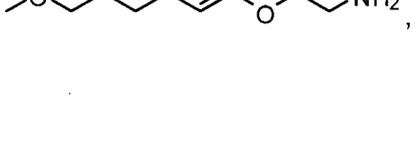

























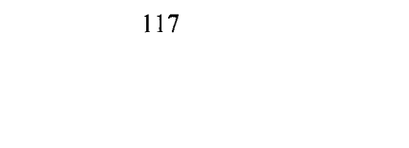


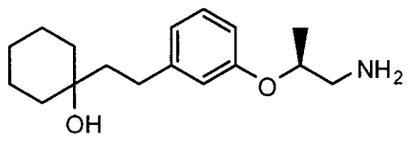
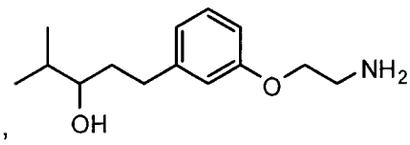
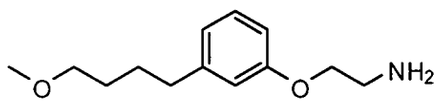
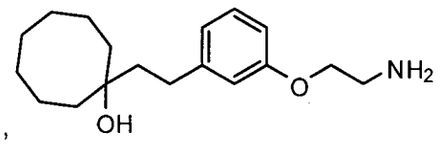
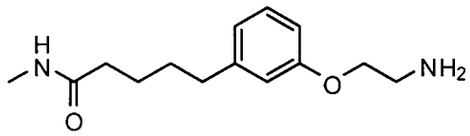
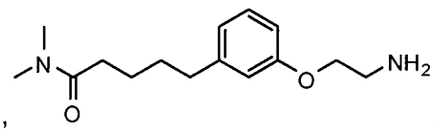
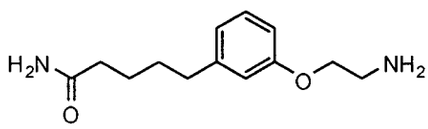
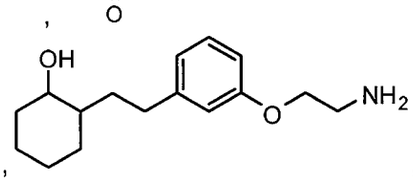
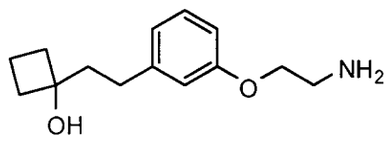
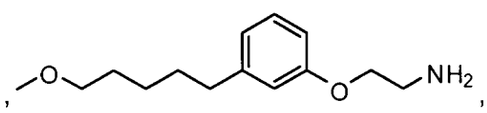
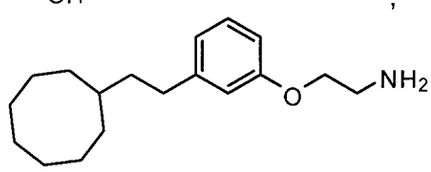
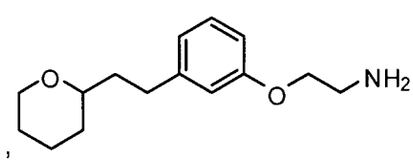
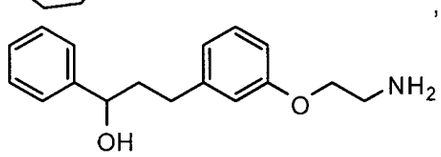
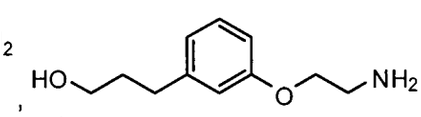
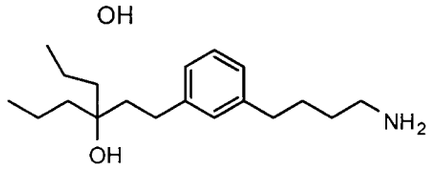
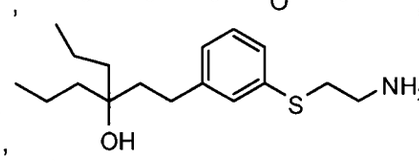
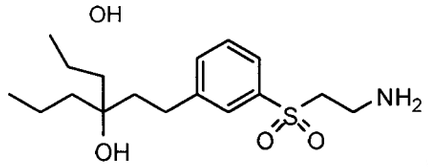
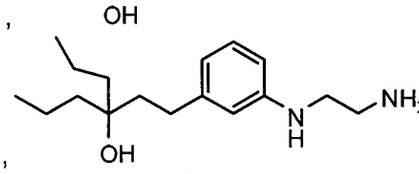
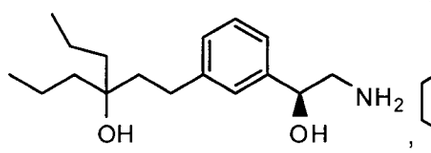
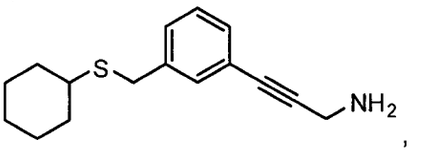
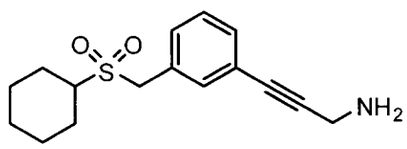
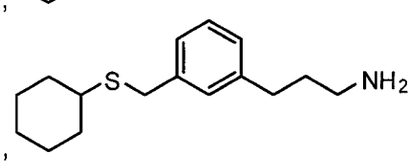
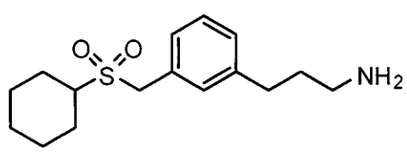
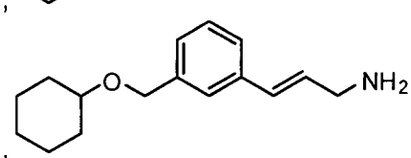























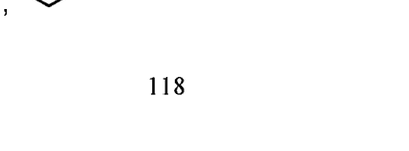


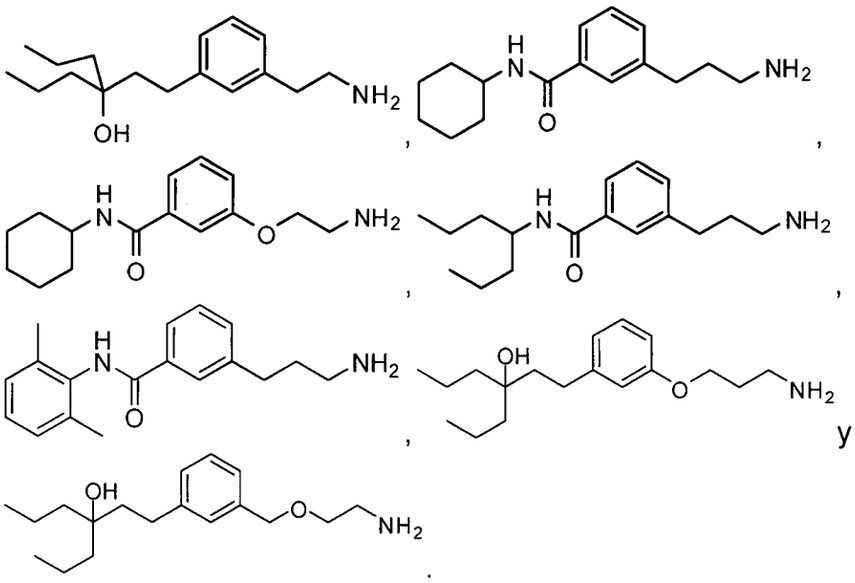



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

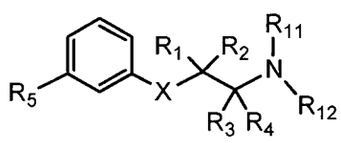
,

,



y

[00165] En ciertas formas de realización, se proporcionan compuestos derivados de amina que comprenden un enlace *meta*–sustituido y que terminan en un resto que contiene nitrógeno. El resto que contiene nitrógeno puede ser, por ejemplo, una amina, una amida o un *N*–heterociclilo. El enlace comprende tres átomos de unión, que incluyen al menos dos átomos de carbono y hasta un heteroátomo, tal como azufre, oxígeno y nitrógeno. Estos átomos de unión forman una combinación de enlaces químicos estables de construcción lineal, que incluyen enlaces carbono–carbono, enlaces carbono–nitrógeno, enlaces nitrógeno–nitrógeno, enlaces carbono–oxígeno y enlaces carbono–azufre simples, dobles o triples, y similares.

[00166] Por consiguiente, los compuestos se pueden representar mediante la Fórmula (I)



Fórmula (I)

como tautómeros o mezclas de tautómeros, o como sales, hidratos, solvatos, N–óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR_6 o –NR_7R_8; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R_{13}; o

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

X es –C(R_9)(R_{10})– o –O–;

R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR_6, –NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_9 y R_{10} forman un oxo;

R_{11} y R_{12} son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o –C(=O)R_{13}; o

R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

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

[00167] En ciertas formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00168] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es $-C(=O)R_{13}$, en donde R_{13} es alquilo.

[00169] En ciertas formas de realización, cada uno de R_3 y R_4 es hidrógeno.

[00170] En otras ciertas formas de realización, R_1 y R_2 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00171] En otras formas de realización, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00172] En otra forma de realización específica, cada uno de R_1, R_2, R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00173] En una forma de realización específica, R_9 y R_{10} juntos forman oxo.

[00174] En ciertas otras formas de realización, R_5 es alquiloC_5–C_9.

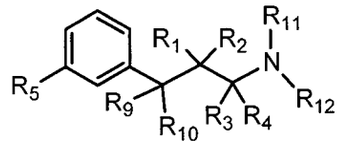
[00175] En incluso otras formas de realización, R_5 es aralquilo.

[00176] En otras formas de realización, R_5 es heteroarilalquilo.

[00177] En incluso otras formas de realización, R_5 es heterociclilalquilo.

[00178] En ciertas otras formas de realización, R_5 es carbociclilalquilo.

[00179] En una forma de realización, X es $-C(R_9)(R_{10})-$, y el compuesto de fórmula (I) se puede representar mediante una estructura de fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR_6 o –NR_7R_8; o

R_1 y R_2 forman un oxo;

R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R_6 es hidrógeno o alquilo;

R_7 y R_8 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R_{13}; o

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

R_9 y R_{10} son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR_6, –NR_7R_8 o carbociclilo; o

R_9 y R_{10} forman un oxo;

R_{11} y R_{12} son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o –C(=O)R_{13}; o

R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

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

[00180] En ciertas formas de realización del compuesto que tiene la estructura representada por la Fórmula (Ia), cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00181] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es –C(=O)R_{13}, en donde R_{13} es alquilo.

[00182] En otras formas de realización, cada uno de R_3 y R_4 es hidrógeno.

[00183] En una forma de realización específica, cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

[00184] En ciertas formas de realización, R_5 es alquiloC_5–C_9.

[00185] En otras ciertas formas de realización, R_5 es aralquilo.

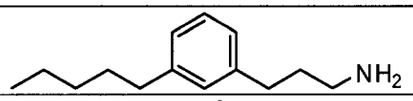
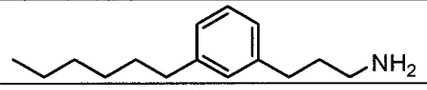
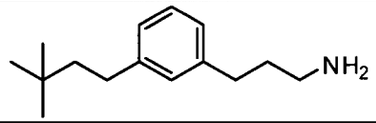
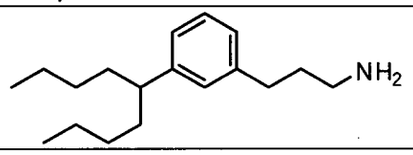
[00186] En incluso otras ciertas formas de realización, R_5 es carbociclilalquilo.

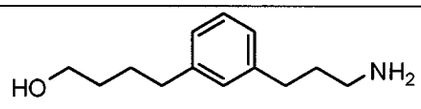
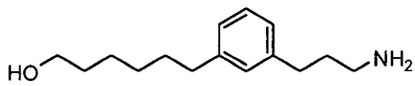
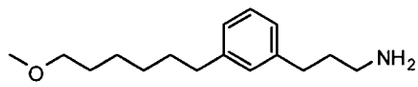
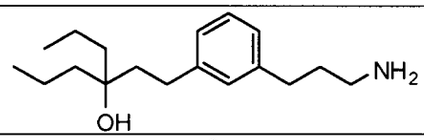
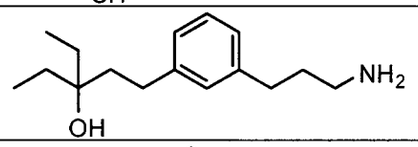
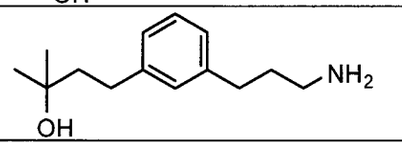
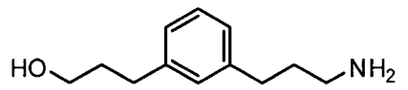
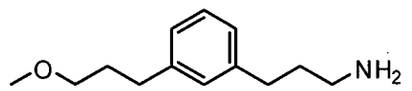
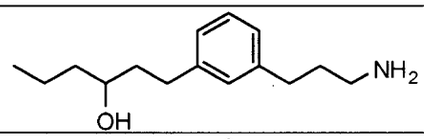
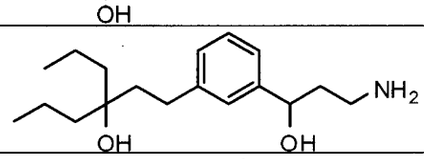
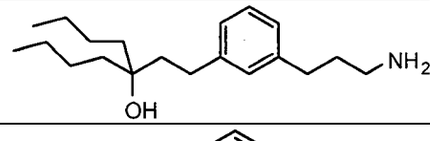
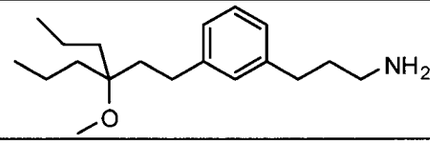
[00187] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, y R_5 es alquiloC_5–C_9.

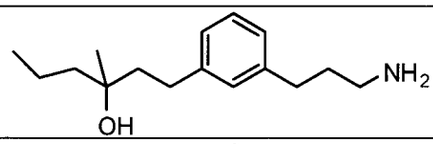
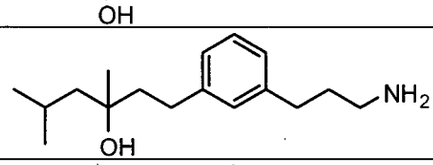
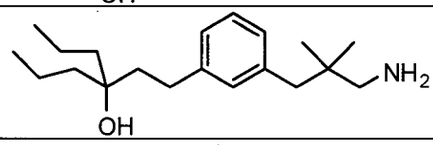
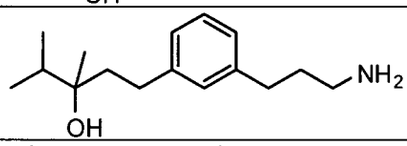
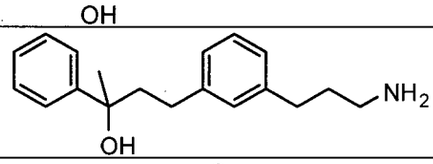
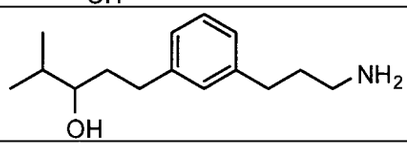
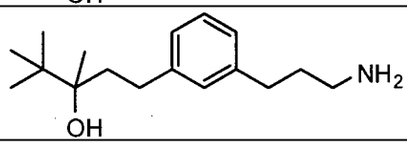
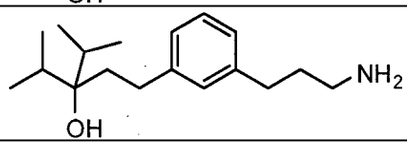
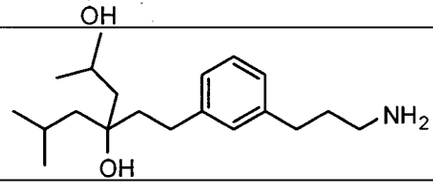
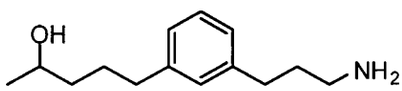
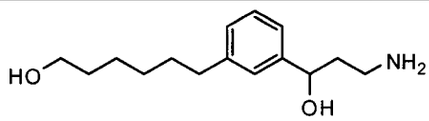
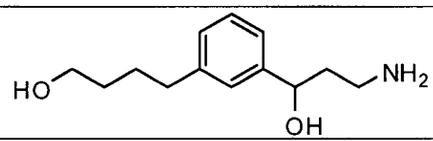
[00188] En ciertas formas de realización específicas, R_5 es alquiloC_5–C_9 sustituido con $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

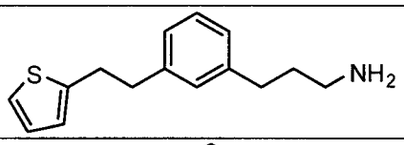
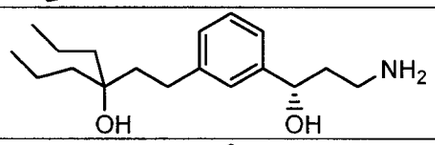
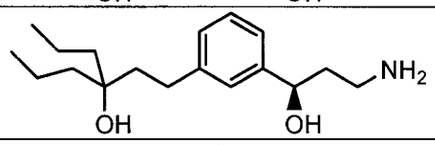
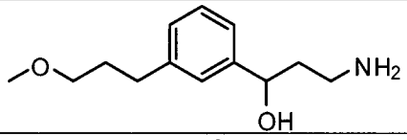
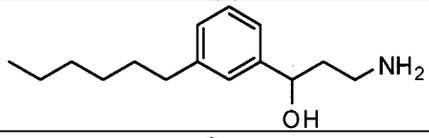
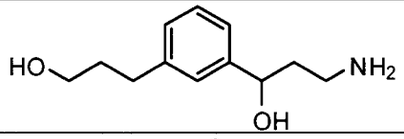
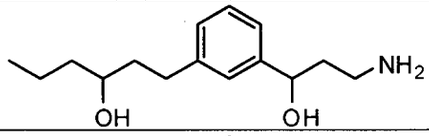
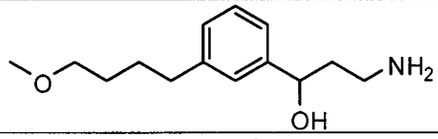
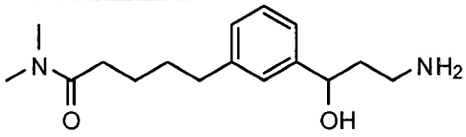
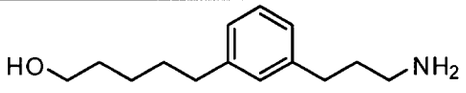
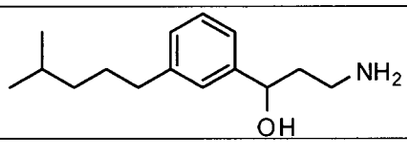
[00189] Ciertos compuestos revelados en la presente tienen las estructuras que se muestran en la Tabla 1. El número de ejemplo se refiere a un Ejemplo específico de la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura o el nombre mostrado.

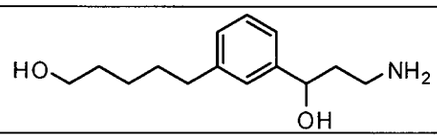
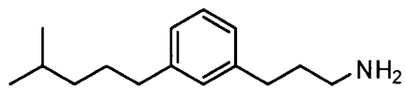
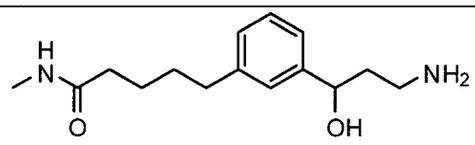
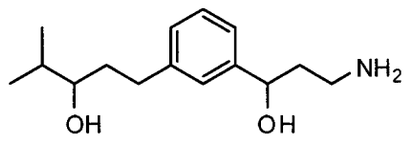
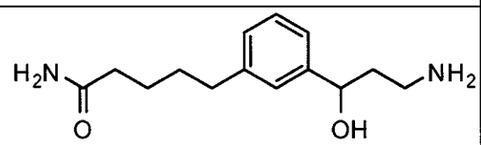
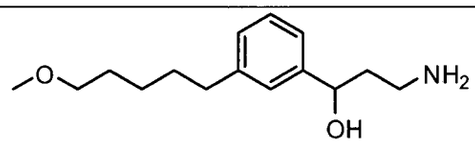
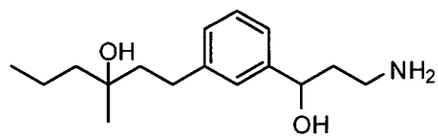
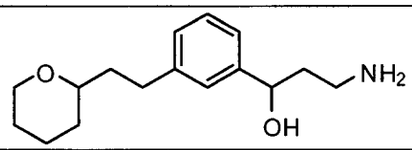
TABLA 1

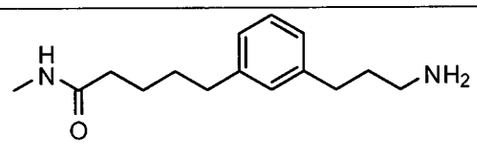
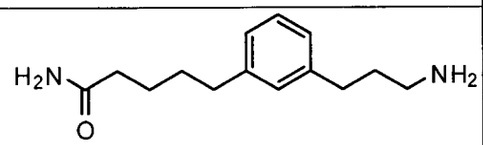
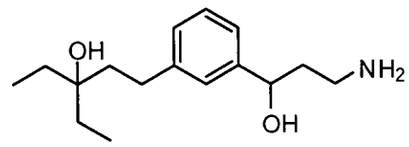
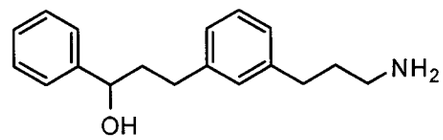
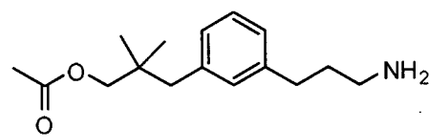
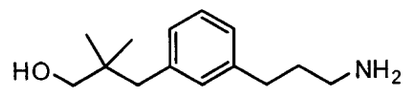
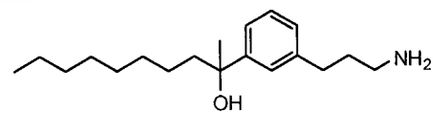
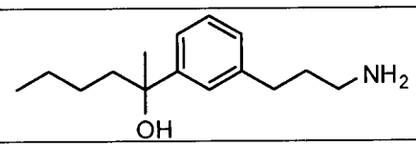
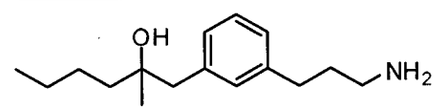
Ejemplo número	Estructura	Nombre
27		3–(3–pentilfenil)propan–1–amina
28		3–(3–hexilfenil)propan–1–amina
29		3–(3–(3,3–dimetilbutil)fenil)propan–1–amina
34		3–(3–(octan–4–il)fenil)propan–1–amina

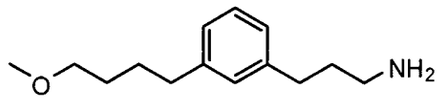
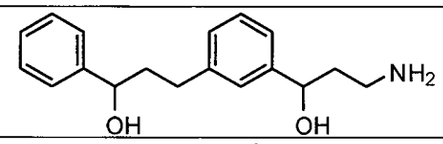
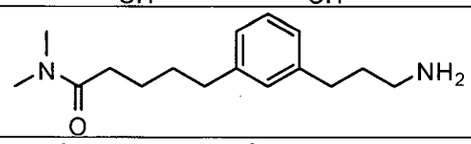
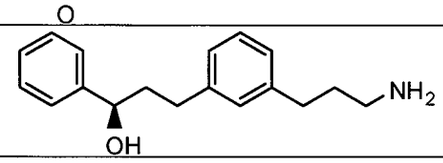
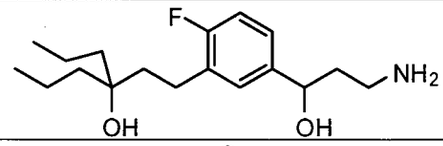
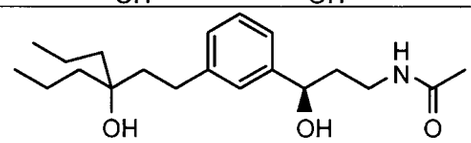
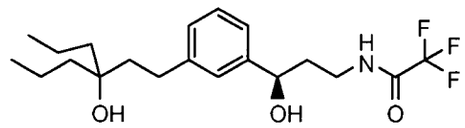
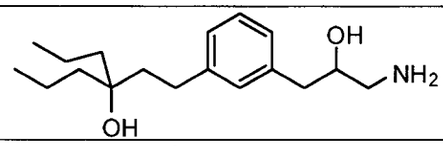
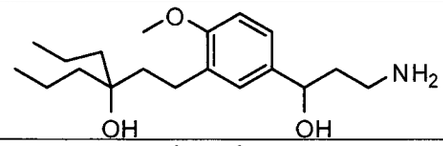
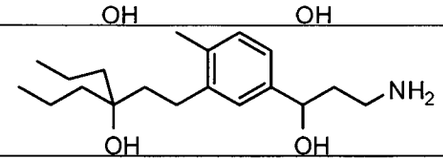
Ejemplo número	Estructura	Nombre
23		4–(3–(3–aminopropil)fenil)butan–1–ol
30		6–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–1–ol
33		3–(3–(6–metoxihexil)fenil)propan–1–amina
3		4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol
2		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol
4		4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbutan–2–ol
6		3–(3–(3–aminopropil)fenil)propan–1–ol
5		3–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–amina
8		1–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–3–ol
19		4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol
39		5–(3–(3–aminopropil)fenetil)nonan–5–ol
40		3–(3–(3–metoxi–3–propilhexil)fenil)propan–1–amina

Ejemplo número	Estructura	Nombre
41		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–metilhexan–3–ol
42		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,5–dimetilhexan–3–ol
44		4–(3–(3–amino–2,2–dimetilpropil)fenetil)heptan–4–ol
45		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4–dimetilpentan–3–ol
46		4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–fenilbutan–2–ol
47		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–4–metilpentan–3–ol
49		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4,4–trimetilpentan–3–ol
55		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–isopropil–4–metilpentan–3–ol
56		4–(3–(3–aminopropil)fenetil)–2,6–dimetilheptan–4–ol
57		5–(3–(3–aminopropil)fenil)pentan–2–ol
59		6–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hexan–1–ol
60		4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)butan–1–ol

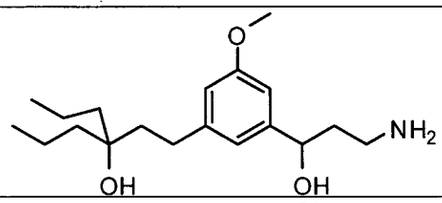
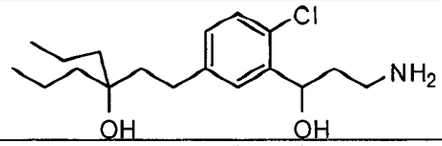
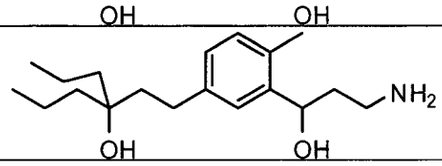
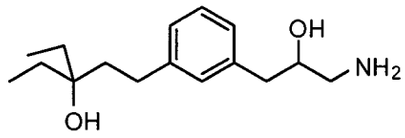
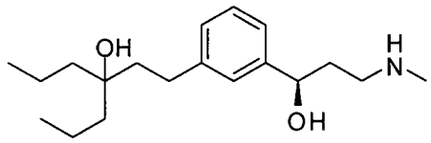
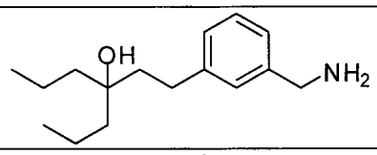
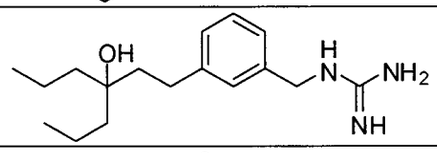
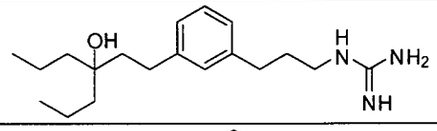
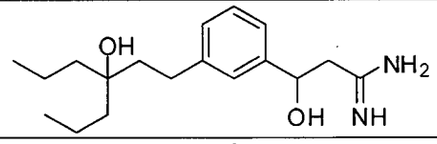
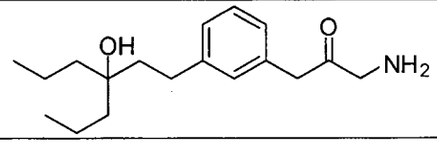
Ejemplo número	Estructura	Nombre
62		3–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina
70		(*S*)–4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol
71		(*R*)–4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol
72		3–amino–1–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–ol
73		3–amino–1–(3–hexilfenil)propan–1–ol
79		3–amino–1–(3–(3–hidroxipropil)fenil)propan–1–ol
80		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hexan–3–ol
82		3–amino–1–(3–(4–metoxibutil)fenil)propan–1–ol
86		5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida
87		5–(3–(3–aminopropil)fenil)pentan–1–ol
90		3–amino–1–(3–(4–metilpentil)fenil)propan–1–ol

Ejemplo número	Estructura	Nombre
91		5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)pentan–1–ol
92		3–(3–(4–metilpentil)fenil–propan–1–amina
97		5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida
102		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–4–metilpentan–3–ol
104		5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)pentanamida
106		3–amino–1–(3–(5–metoxipentil)fenil)propan–1–ol
109		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–3–metilhexan–3–ol
110		3–amino–1–(3–(2–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etil)fenil)propan–1–ol

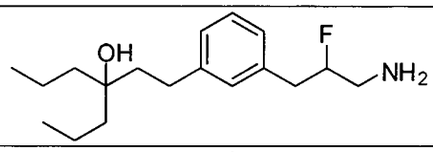
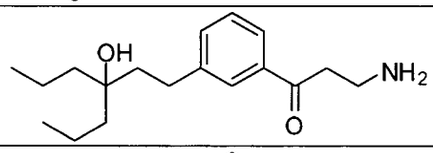
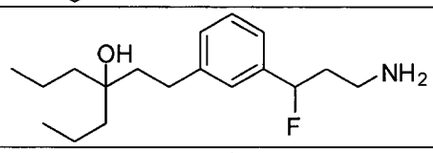
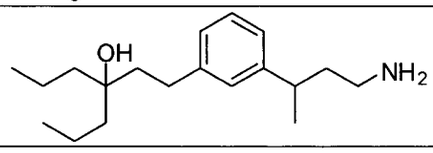
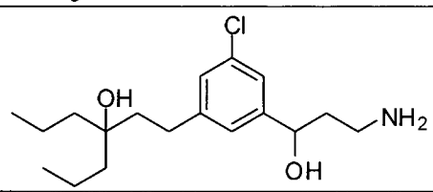
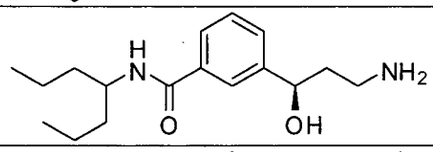
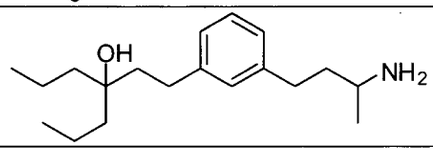
Ejemplo número	Estructura	Nombre
111		5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*–metilpentanamida
112		5–(3–(3–aminopropil)fenil)pentanamida
113		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol
116		3–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–fenilpropan–1–ol
117		Acetato de 3–(3–(3–aminopropil)fenil)–2,2–dimetilpropilo
118		3–(3–(3–aminopropil)fenil)–2,2–dimetilpropan–1–ol
119		2–(3–(3–aminopropil)fenil)decan–2–ol
120		2–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–2–ol
121		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilhexan–2–ol

Ejemplo número	Estructura	Nombre
122		3–(3–(4–metoxibutil)fenil)propan–1–amina
124		3–amino–1–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol
126		5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida
132		(*R*)–3–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–fenilpropan–1–ol
140		4–(5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorofenetil)heptan–4–ol
141		(*R*)–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)acetamida
142		(*R*)–2,2,2–trifluoro–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)acetamida
143		4–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol
144		4–(5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metoxifenetil)heptan–4–ol
145		4–(5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metilfenetil)heptan–4–ol

146

Ejemplo número	Estructura	Nombre
146		4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–metoxifenetil)heptan–4–ol
147		4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–clorofenetil)heptan–4–ol
148		4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–metilfenetil)heptan–4–ol
149		1–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol
167		(*R*)–4–(3–(1–hidroxi–3–(metilamino)propil)fenetil)heptan–4–ol
161		4–(3–(aminometil)fenetil)heptan–4–ol
168		1–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)bencil)guanidina
169		1–(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)guanidina
170		3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propanimidamida
171		1–amino–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propan–2–ona

147

Ejemplo número	Estructura	Nombre
172		4–(3–(3–amino–2–fluoropropil)fenetil)heptan–4–ol
173		3–amino–1–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propan–1–ona
174		4–(3–(3–amino–1–fluoropropil)fenetil)heptan–4–ol
175		4–(3–(4–aminobutan–2–il)fenetil)heptan–4–ol
176		4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–clorofenetil)heptan–4–ol
177		(*R*)–3–(3–amino–1–hidroxipropil)–*N*–(heptan–4–il)benzamida
178		4–(3–(3–aminobutil)fenetil)heptan–4–ol

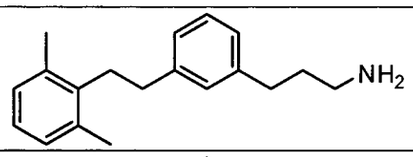
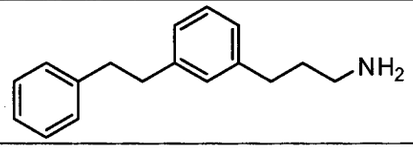
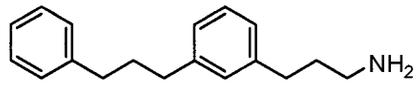
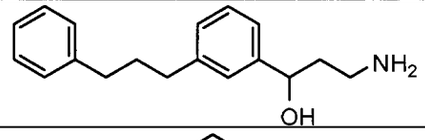
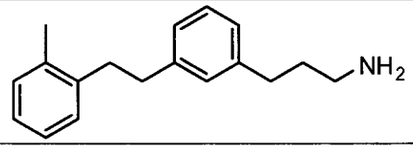
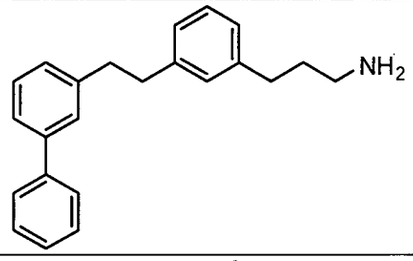
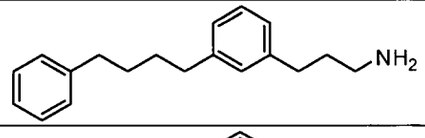
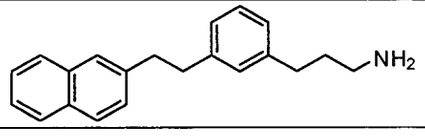
[00190] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, y cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, y R_5 es aralquilo.

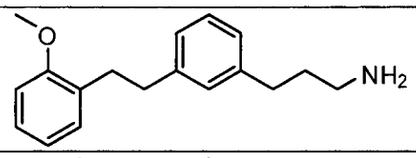
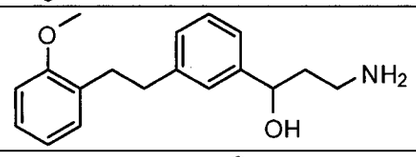
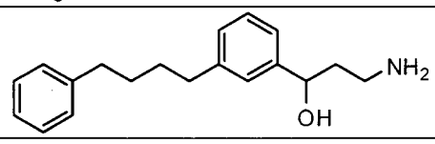
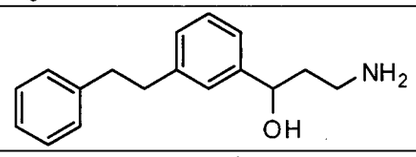
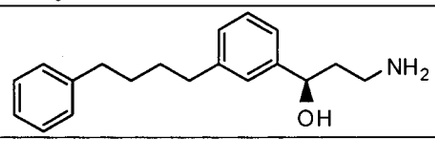
[00191] En ciertas formas de realización específicas, la porción alquileno de R_5 es etileno, propileno o butileno.

[00192] En ciertas formas de realización, la porción arilo de R_5 es fenilo, tolilo, xilenilo, bifenilo o naftilo.

[00193] Ciertos compuestos revelados en la presente tienen las estructuras que se muestran 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 o el nombre mostrado.

TABLA 2

Ejemplo número	Estructura	Nombre
1		3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina
22		3–(3–fenetilfenil)propan–1–amina
26		3–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–amina
18		3–amino–1–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol
31		3–(3–(2–metilfenetil)fenil)propan–1–amina
32		3–(3–(2–(bifenil–3–il)etil)fenil)propan–1–amina
35		3–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–amina
21		3–(3–(2–(naftalen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina

Ejemplo número	Estructura	Nombre
58		3–(3–(2–metoxifenetil)fenil)propan–1–amina
61		3–amino–1–(3–(2–metoxifenetil)fenil)propan–1–ol
63		3–amino–1–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–ol
85		3–amino–1–(3–fenetilfenil)propan–1–ol
138		(*R*)–3–amino–1–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–ol

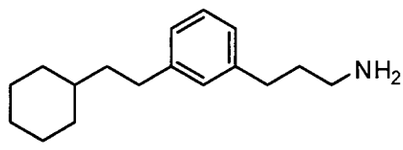
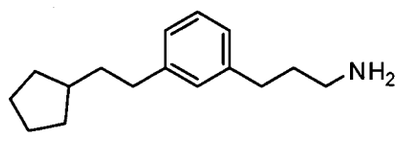
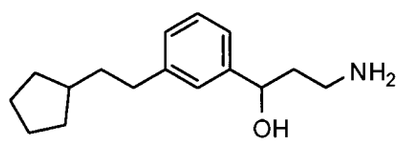
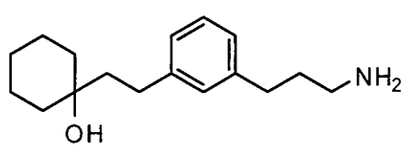
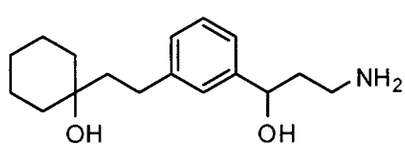
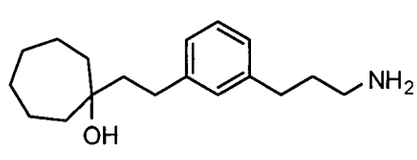
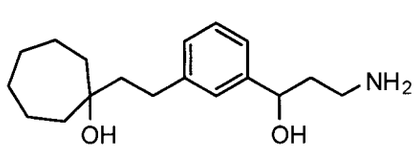
[00194] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo, y R_5 es carbociclilalquilo. En ciertas formas de realización, el carbociclilalquilo puede sustituirse adicionalmente con $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

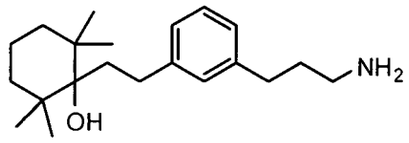
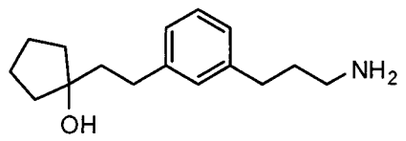
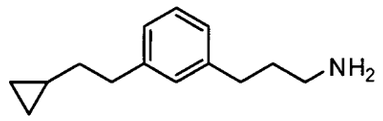
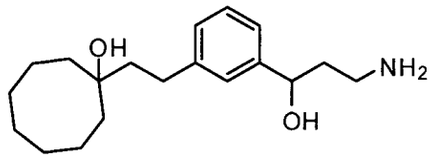
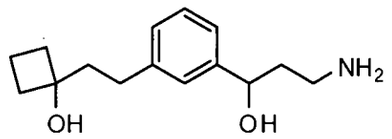
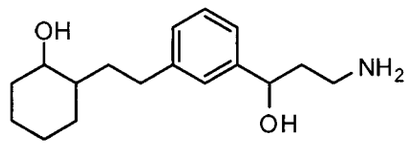
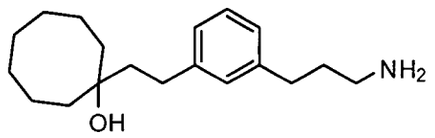
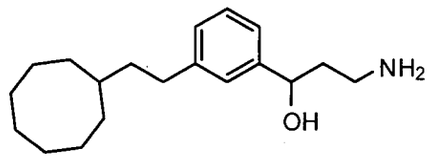
[00195] En ciertas formas de realización específicas, la porción alquileno de R_5 es etileno, propileno o butileno.

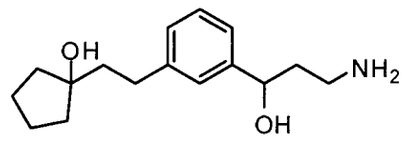
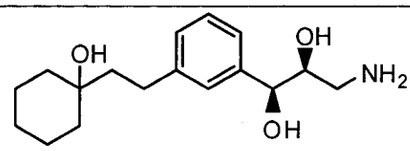
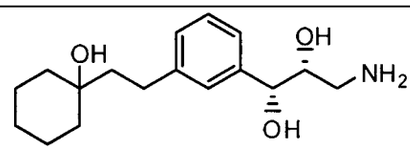
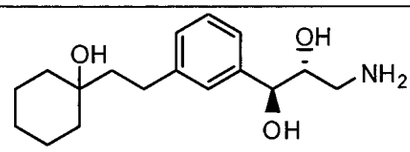
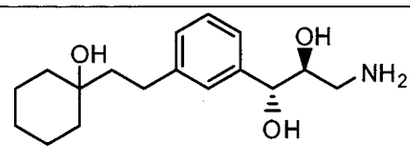
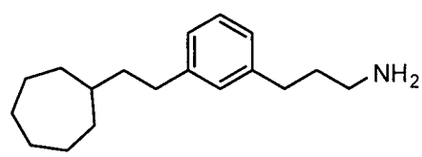
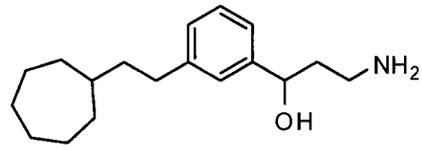
[00196] En ciertas formas de realización, la porción carbociclilo de R_5 es ciclohexilo, ciclopentilo o cicloheptilo.

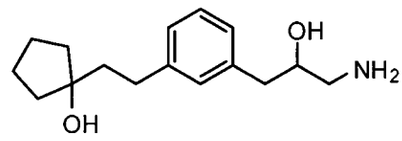
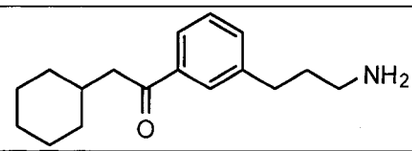
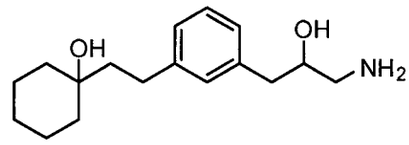
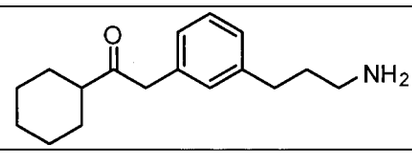
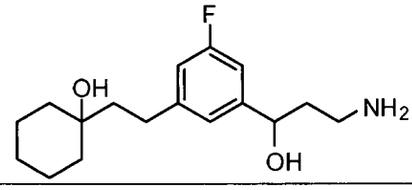
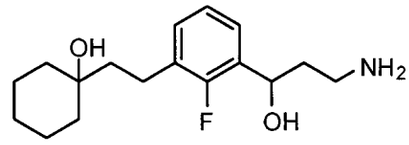
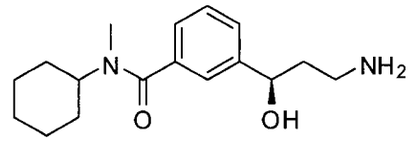
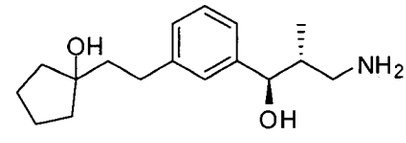
[00197] Ciertos compuestos revelados en la presente tienen las estructuras que se muestran en la Tabla 3. El número de ejemplo se refiere a un Ejemplo específico de la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura o el nombre mostrado.

TABLA 3

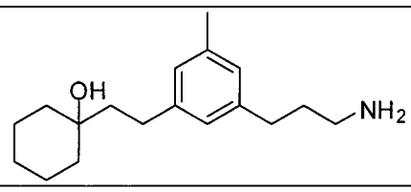
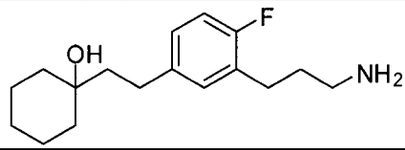
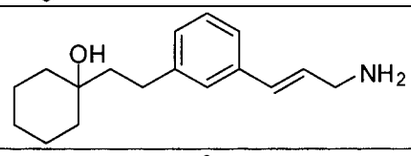
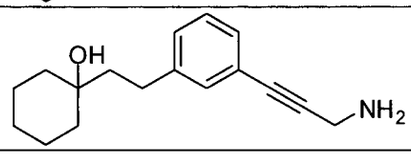
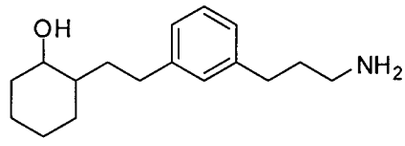
Ejemplo número	Estructura	Nombre
25		3–(3–(2–ciclohexiletil)fenil)propan–1–amina
24		3–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–amina
17		3–amino–1–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–ol
7		1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol
15		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol
20		1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohep tanol
16		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohe ptanol

Ejemplo número	Estructura	Nombre
43		1–(3–(3–aminopropil)fenetil)–2,2,6,6–tetrametilciclohexanol
48		1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclopentanol
76		3–(3–(2–ciclopropiletil)fenil–propan–1–amina
95		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclooctanol
98		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclobutanol
100		2–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol
103		1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclooctanol
105		3–amino–1–(3–(2–ciclooctiletil)fenil)propan–1–ol

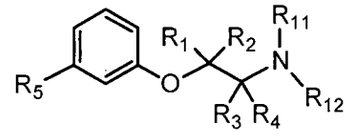
Ejemplo número	Estructura	Nombre
115		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclopentanol
128		(1*S*,2*S*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propan–1,2–diol
129		(1*R*,2*R*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propan–1,2–diol
130		(1*S*,2*R*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propan–1,2–diol
131		(1*R*,2*S*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propan–1,2–diol
133		3–(3–(2–cicloheptiletil)fenil)propan–1–amina
137		3–amino–1–(3–(2–cicloheptiletil)fenil)propan–1–ol

Ejemplo número	Estructura	Nombre
150		1–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)ciclopentanol
151		1–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–ciclohexiletanona
152		1–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol
153		2–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–ciclohexiletanona
154		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–fluorofenetil)ciclohexanol
155		1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorofenetil)ciclohexanol
179		(*R*)–3–(3–amino–1–hidroxipropil)–*N*–ciclohexil–*N*–metilbenzamida
180		1–(3–((1*R*,2*R*)–3–amino–1–hidroxi–2–metilpropil)fenetil)ciclopentanol

154

Ejemplo número	Estructura	Nombre
181		1–(3–(3–aminopropil)–5–metilfenetil)ciclohexanol
182		1–(3–(3–aminopropil)–4–fluorofenetil)ciclohexanol
183		(*E*)–1–(3–(3–aminoprop–1–enil)fenetil)ciclohexanol
184		1–(3–(3–aminoprop–1–inil)fenetil)ciclohexanol
187		2–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol

[00198] En otra forma de realización, X es –O–, y el compuesto de fórmula (I) se puede representar mediante una estructura de fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R_1 y R_2 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R_3 y R_4 son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno o alquilo;

R_5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R_{11} y R_{12} son cada uno iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo o –C(=O)R_{13}; o

R_{11} y R_{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

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

En ciertas formas de realización del compuesto que tiene la estructura representada por la Fórmula (Ib), cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno.

[00199] En otras formas de realización, R_{11} es hidrógeno y R_{12} es –C(=O)R_{13}, en donde R_{13} es alquilo.

[00200] En otras formas de realización, cada uno de R_3 y R_4 es hidrógeno.

[00201] En ciertas formas de realización, R_5 es alquiloC_5–C_9.

[00202] En otras ciertas formas de realización, R_5 es carbociclilalquilo.

[00203] En ciertas otras formas de realización, R_5 es heteroarilalquilo.

[00204] En incluso otras ciertas formas de realización, R_5 es heterociclilalquilo.

[00205] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, y R_5 es alquiloC_5–C_9. En ciertas formas de realización específicas, R_5 es alquiloC_5–C_9 sustituido con –OR_6, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo.

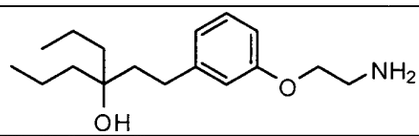
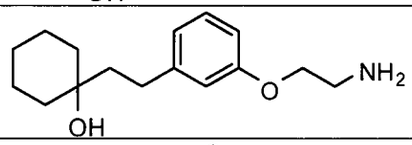
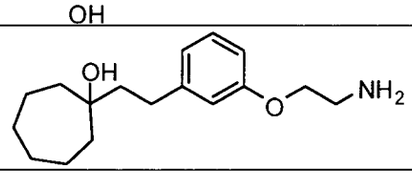
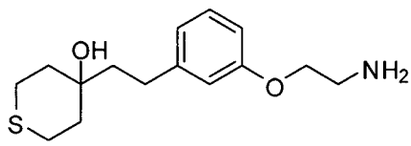
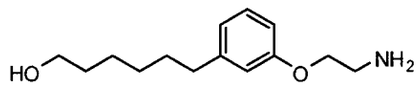
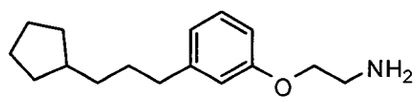
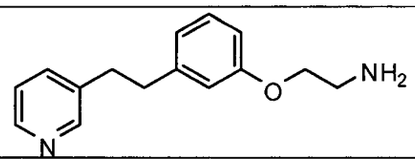
[00206] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, y R_5 es heteroarilalquilo, en donde la porción alquileno de R_5 es etileno, propileno o butileno.

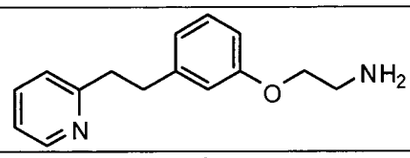
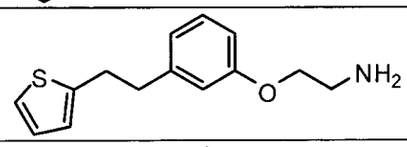
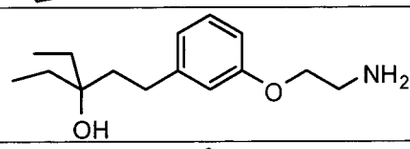
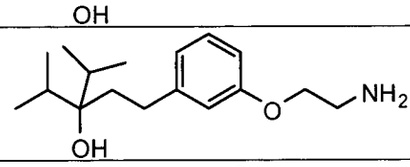
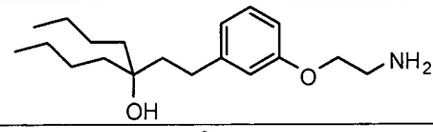
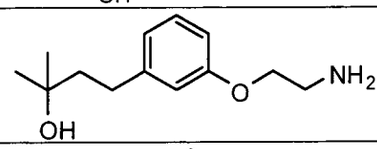
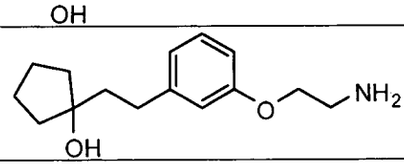
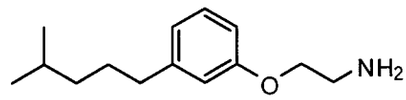
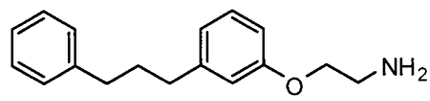
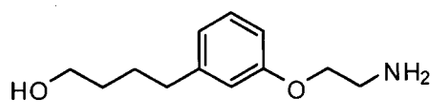
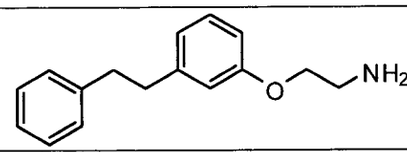
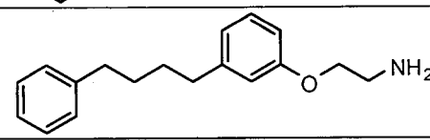
[00207] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, y R_5 es heterociclilalquilo, en donde la porción alquileno de R_5 es etileno, propileno o butileno.

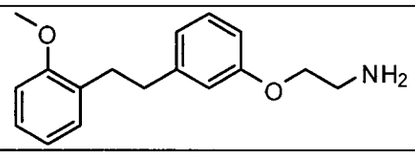
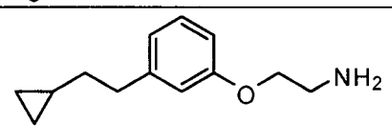
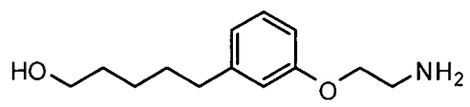
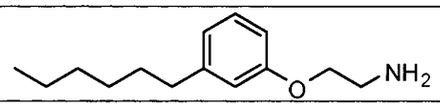
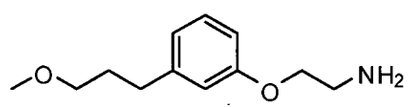
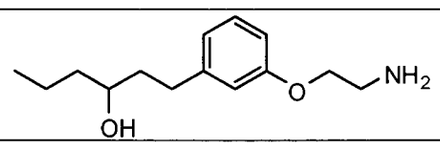
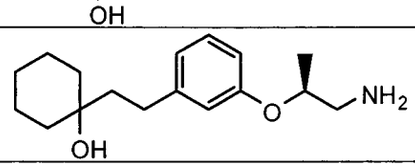
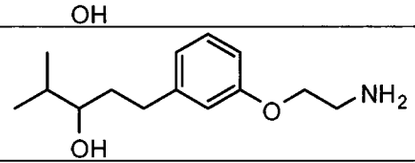
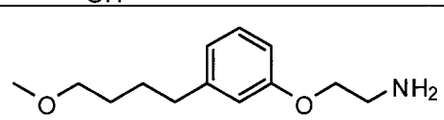
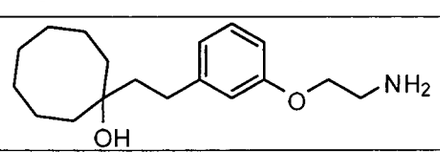
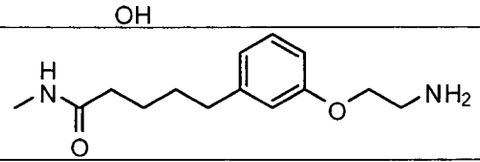
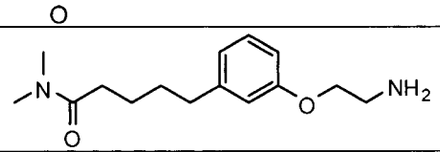
[00208] En otras formas de realización, cada uno de R_{11} y R_{12} es hidrógeno, cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno, y R_5 es carbociclilalquilo, en donde la porción alquileno de R_5 es etileno, propileno o butileno.

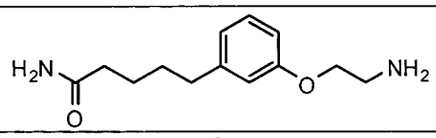
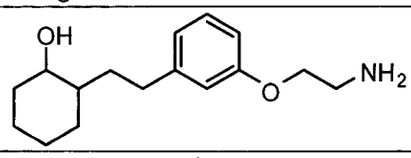
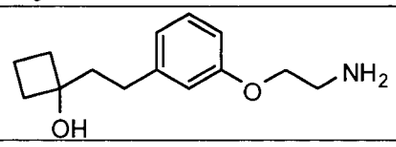
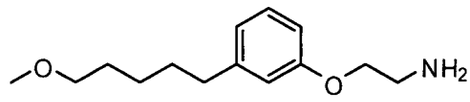
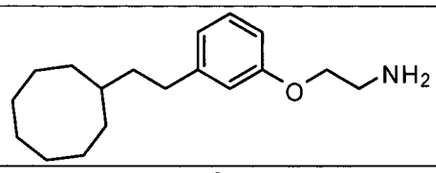
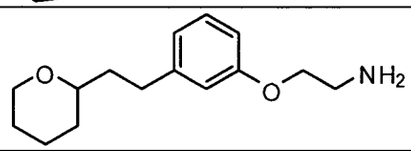
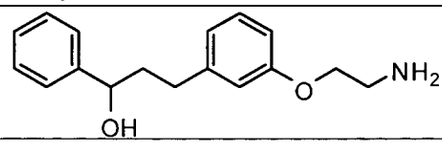
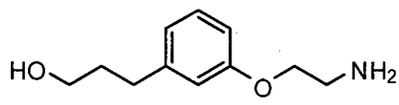
[00209] Ciertos compuestos revelados en la presente tienen las estructuras que se muestran en la Tabla 4. El número de ejemplo se refiere a un Ejemplo específico de la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura o el nombre mostrado.

TABLA 4

Ejemplo número	Estructura	Nombre
9		4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)heptan–4–ol
12		1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol
10		1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)cicloheptanol
11		4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol
13		6–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–1–ol
14		2–(3–(3–ciclopentilpropil)fenoxi)etanamina
36		2–(3–(2–(piridin–3–il)etil)fenoxi)etanamina

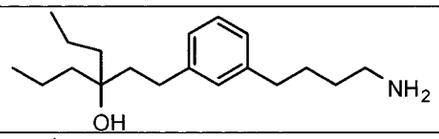
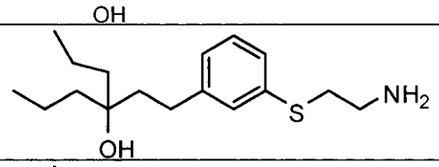
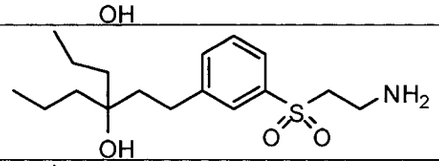
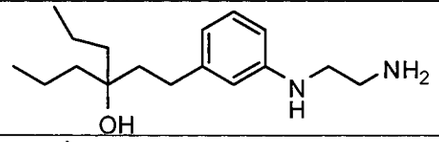
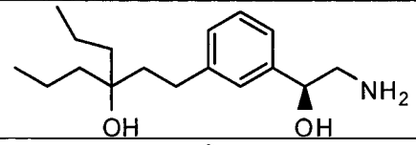
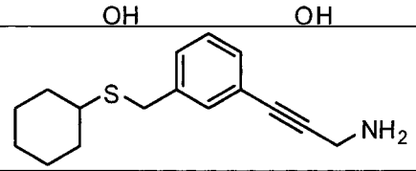
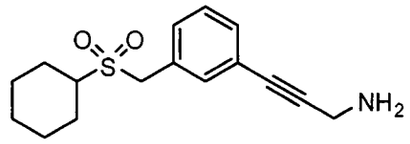
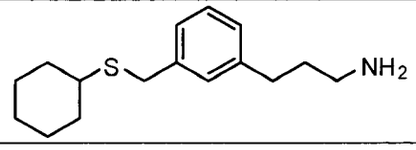
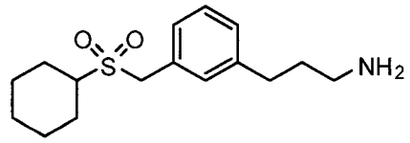
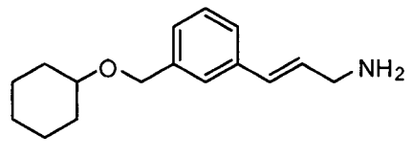
Ejemplo número	Estructura	Nombre
37		2–(3–(2–(piridin–2–il)etil)fenoxi)etanamina
38		2–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenoxi)etanamina
50		1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–3–etilpentan–3–ol
51		1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–3–isopropil–4–metilpentan–3–ol
52		5–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)nonan–5–ol
53		4–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–2–metilbutan–2–ol
54		1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclopentanol
64		2–(3–(4–metilpentil)fenoxi)etanamina
65		2–(3–(3–fenilpropil)fenoxi)etanamina
66		4–(3–(2–aminoetoxi)fenil)butan–1–ol
67		2–(3–fenetilfenoxi)etanamina
68		2–(3–(4–fenilbutil)fenoxi)etanamina

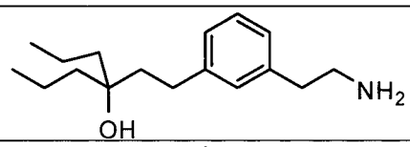
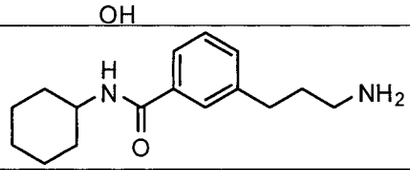
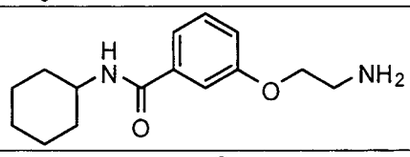
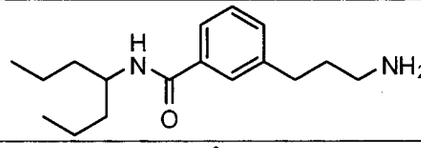
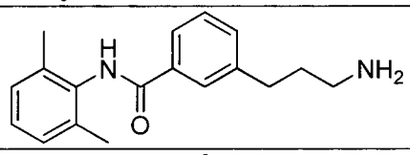
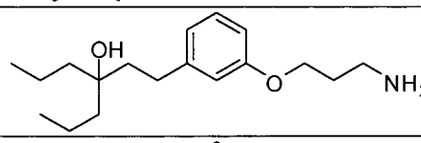
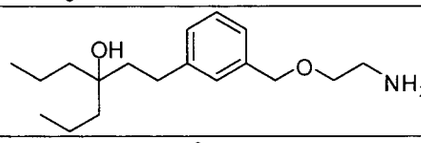
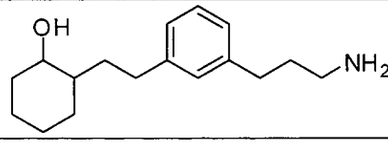
Ejemplo número	Estructura	Nombre
69		2–(3–(2–metoxifenetil)fenoxi)etanamina
74		2–(3–(2–ciclopropiletil)fenoxi)etanamina
75		5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)pentan–1–ol
77		2–(3–hexilfenoxi)etanamina
78		2–(3–(3–metoxipropil)fenoxi)etanamina
81		1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–3–ol
83		(S)–1–(3–(1–aminopropan–2–iloxi)fenetil)ciclohexanol
84		1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–4–metilpentan–3–ol
88		2–(3–(4–metoxibutil)fenoxi)etanamina
89		1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclooctanol
93		5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–*N*–metilpentanamida
94		5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida

Ejemplo número	Estructura	Nombre
96		5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)pentanamida
99		2–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol
101		1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclobutanol
107		2–(3–(5–metoxipentil)fenoxi)etanamina
108		2–(3–(2–ciclooctiletil)fenoxi)etanamina
114		2–(3–(2–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etil)fenoxi)etanamina
123		3–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–1–fenilpropan–1–ol
125		3–(3–(2–aminoetoxi)fenil)propan–1–ol

[00210] Ciertos compuestos revelados en la presente tienen las estructuras que se muestran en la Tabla 5. El número de ejemplo se refiere a un Ejemplo específico de la presente que describe la preparación del compuesto que tiene la estructura o el nombre mostrado.

TABLA 5

Ejemplo número	Estructura	Nombre
127		4–(3–(4–aminobutil)fenetil)heptan–4–ol
134		4–(3–(2–aminoetiltio)fenetil)heptan–4–ol
135		4–(3–(2–aminoetilsulfonil)fenetil)heptan–4–ol
136		4–(3–(2–aminoetilamino)fenetil)heptan–4–ol
139		(*S*)–4–(3–(2–amino–1–hidroxietil)fenetil)heptan–4–ol
156		3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)prop–2–in–1–amina
157		3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)prop–2–in–1–amina
158		3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)propan–1–amina
159		3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)propan–1–amina
160		(*E*)–3–(3–(ciclohexiloximetil)fenil)prop–2–en–1–amina

Ejemplo número	Estructura	Nombre
162		4–(3–(2–aminoetil)fenetil)heptan–4–ol
163		3–(3–aminopropil)–*o*–ciclohexilbenzamida
164		3–(2–aminoetoxi)–*N*–ciclohexilbenzamida
165		3–(3–aminopropil)–*N*–(heptan–4–il)benzamida
166		3–(3–aminopropil)–N–(2,6–dimetilfenil)benzamida
185		4–(3–(3–aminopropoxi)fenetil)heptan–4–ol
186		4–(3–((2–aminoetoxi)metil)fenetil)heptan–4–ol
187		2–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol

II. Definiciones

[00211] Según se usa en la presente y en las reivindicaciones que se adjuntan, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por consiguiente, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos, y la referencia a "la célula" incluye la

referencia a una o varias células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de ellas conocidos para el especialista en el arte, y demás. Cuando se usan rangos en la presente para determinar las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como la fórmula química, se incluyen todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y formas de realización específicas de ellas. El término "aproximadamente", cuando se refiere a un número o a un rango numérico significa que el número o el rango numérico mencionado es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y por ende el número o el rango numérico puede variar entre un 1% y un 15% del número o rango numérico mencionado. El término "que comprende" (y los términos relacionados, tales como "comprenden" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no tiene por objeto excluir el hecho de que, en otras ciertas formas de realización, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similar, descritas en la presente, puede "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

"Sulfanilo" se refiere al radical –S–.

"Sulfinilo" se refiere al radical –S(=O)–.

"Sulfonilo" se refiere al radical $-S(=O)_2-$.

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical –CN.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxa" se refiere al radical –O–.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Imino" se refiere al radical =NH.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

[00212] "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene entre uno y quince átomos de carbono (por ejemplo, alquiloC_1–C_{15}). En ciertas formas de realización, un alquilo comprende entre uno y trece átomos de carbono (por ejemplo, alquiloC_1–C_{13}). En ciertas formas de realización, un alquilo comprende entre uno y ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquiloC_1–C_8). En otras formas de realización, un alquilo comprende entre cinco y quince átomos de carbono (por ejemplo, alquiloC_5–C_{15}). En otras formas de realización, un alquilo comprende entre cinco y ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquiloC_5–C_8). El alquilo está unido al resto de la molécula a través 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. A menos que se especifique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00213] "Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene entre dos y doce átomos de carbono. En ciertas formas de realización, un alquenilo comprende entre dos y ocho átomos de carbono. En otras formas de

realización, un alquenilo comprende entre dos y cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante 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. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00214] "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburos recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple y que tiene entre dos y doce átomos de carbono. En ciertas formas de realización, un alquinilo comprende entre dos y ocho átomos de carbono. En otras formas de realización, un alquinilo tiene entre dos y cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido por 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo,

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

[00215] "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente recta o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene entre uno y doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*–butileno y similares. La cadena de alquileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquileno o a través de dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquileno está opcionalmente sustituida por 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

[00216] "Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente recta o ramificada que une el resto de la molécula con un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene entre dos y doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*–butenileno y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a

través de un enlace doble o un enlace simple y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o de cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituida por 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 independientemente 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 a menos que se indique lo contrario.

[00217] "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema anular de hidrocarburos aromático monocíclico o multicíclico eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono anular. El sistema anular de hidrocarburos aromático monocíclico o multicíclico contiene sólo hidrógeno y carbono de entre seis y dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos del sistema anular es totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de (4n+2) π–electrones deslocalizados según la teoría de Hückel. Los grupos arilo incluyen, aunque no a modo de limitación, grupos tales como fenilo, fluorenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar–" (tal como en "aralquilo") incluye radicales arilo

opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o varios grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena recta o ramificada de alquileno o alquenileno, y R^c es una cadena recta o ramificada de alquileno o alquenileno, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[00218] "Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c-$arilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena de alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió antes para una cadena de alquileno. La parte arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se describió antes para un grupo arilo.

[00219] "Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^d-$arilo, donde R^d

es una cadena de alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se describió antes para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

[00220] "Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^e$–arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se describió antes para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquinileno.

[00221] "Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburos estable, no aromático, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, lo cual incluye sistemas anulares fusionados o con puente, que tienen entre tres y quince átomos de carbono. En ciertas formas de realización, un carbociclilo comprende entre tres y diez átomos de carbono. En otras formas de realización, un carbociclilo comprende entre cinco y siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula a través de un enlace simple. El carbociclilo está opcionalmente saturado (es decir, que contiene enlaces simples C–C únicamente) o insaturado (es decir, que contiene uno o varios enlaces dobles o enlaces triples). Un radical carbociclilo totalmente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y

cicloctenilo. 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. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" tiene por objeto incluir radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[00222] "Carbociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $–R^c–$carbociclilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. La cadena de alquileno y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente.

[00223] "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro o iodo.

[00224] "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o varios radicales fluoro, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2–trifluoroetilo, 1–fluorometil–2–fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

[00225] "Heterociclilo" se refiere a un radical anular no aromático estable, de 3 a 18 miembros, que comprende entre dos y doce átomos de carbono y entre uno y seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, e incluye sistemas anulares fusionados o con puente. El o los heteroátomos del radical heterociclilo están opcionalmente oxidados. Uno o varios átomos de nitrógeno, si están presentes, se encuentran opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, aunque no a modo de 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. A menos que se indique específicamente lo contrario

en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" tiene por objeto incluir radicales heterociclilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos por 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[00226] "*N*–heterociclilo" o "heterociclilo unido a *N*" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical *N*–heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió antes para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales *N*–heterociclilo incluyen, aunque no a modo de limitación, 1–morfolinilo, 1–

piperidinilo, 1–piperazinilo, 1–pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

[00227] "*C*–heterociclilo" o "heterociclilo unido a *C*" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical *C*–heterociclilo está opcionalmente sustituido como se describió antes para radicales heterociclilo. Los ejemplos de tales radicales *C*–heterociclilo incluyen, aunque no a modo de limitación, 2–morfolinilo, 2– ó 3– ó 4–piperidinilo, 2–piperazinilo, 2– ó 3–pirrolidinilo, y similares.

[00228] "Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c-$heterociclilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileno del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

[00229] "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical anular aromático de 3 a 18 miembros, que comprende entre dos y diecisiete átomos de carbono y entre uno y seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Según se usa en la presente, el radical heteroarilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos del sistema anular es totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de (4n+2) π–electrones deslocalizados según la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye

sistemas anulares fusionados o con puente. El o los heteroátomos del radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o varios átomos de nitrógeno, si están presentes, se encuentran opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del o de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, aunque no a modo de limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 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, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7–dihidro–5H–ciclopenta[4,5]tieno[2,3–d]pirimidinilo, 5,6–dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6–dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 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, 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). A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" tiene por objeto incluir radicales heteroarilo como se definió anteriormente que están opcionalmente sustituidos por 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 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y R^c es una cadena de alquileno o alquenileno recta o ramificada, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique lo contrario.

[00230] "*N*–heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió

anteriormente, 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 como se describió antes para los radicales heteroarilo.

[00231] "*C*–heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente 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 como se describió antes para los radicales heteroarilo.

[00232] "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$–heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquileno como se definió anteriormente. 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 sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileno. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

[00233] Los compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o varios centros asimétricos y de esta forma pueden originar enantiómeros, diastereómero y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)– o (*S*)–, o como (D)– o (L)– para los aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, los compuestos incluyen los isómeros geométricos *E* y *Z* (por ejemplo, *cis* o *trans*). De igual modo, se incluye a todos los posibles isómeros, así como

sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas.

[00234] "Estereoisómeros" son compuestos que tienen la misma secuencia de enlaces covalentes y difieren en la disposición relativa de sus átomos en el espacio. "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros que no son imágenes especulares que se puedan superponer uno respecto del otro.

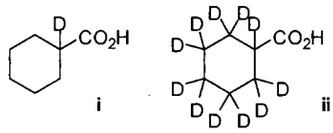
[00235] A menos que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente también tienen por objeto incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o varios átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de esta invención.

[00236] Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o varios átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados con isótopos, tales como, por ejemplo, deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Se contempla la sustitución isotópica con ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br, ^{125}I. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

[00237] En ciertas formas de realización, los compuestos derivados de amina revelados en la presente tienen algunos o todos los átomos de ^{1}H reemplazados por átomos de ^{2}H. Los métodos de síntesis para compuestos derivados de amina con contenido de deuterio son conocidos en el arte e

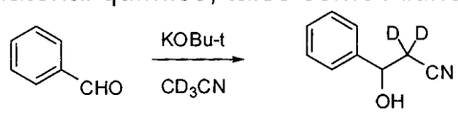
incluyen, a modo de ejemplo no limitativo únicamente, los siguientes métodos de síntesis.

[00238] Los materiales de partida deuterados, tales como ácido **i** y ácido **ii**, se pueden obtener fácilmente y se someten a los métodos de síntesis descritos en la presente para la síntesis de compuestos derivados de amina.

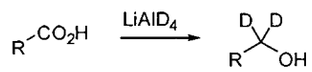


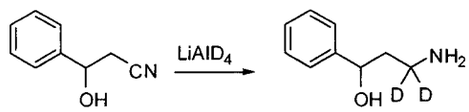
i **ii**

[00239] También se emplean otros materiales de partida deuterados en la síntesis de los compuestos derivados de amina con contenido de deuterio, como se muestra, en un ejemplo no limitativo, en el esquema a continuación. Existen grandes cantidades de reactivos y bloques de construcción con contenido de deuterio disponibles en el comercio de proveedores de material químico, tales como Aldrich Chemical Co.



[00240] Se emplean reactivos de transferencia de deuterio, tales como deuterido de litio y aluminio ($LiAlD_4$), para transferir el deuterio en condiciones reductoras al sustrato de la reacción. El uso de $LiAlD_4$ se ilustra, a modo de ejemplo únicamente, en los esquemas de reacción que siguen.

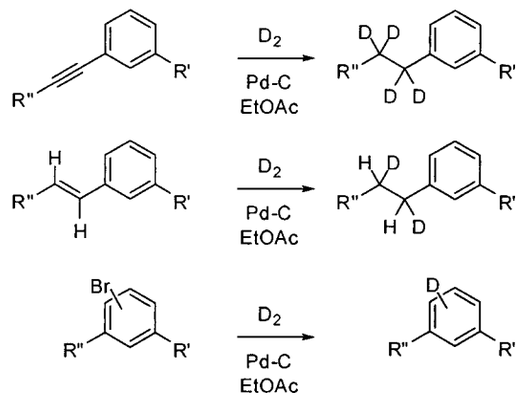






178

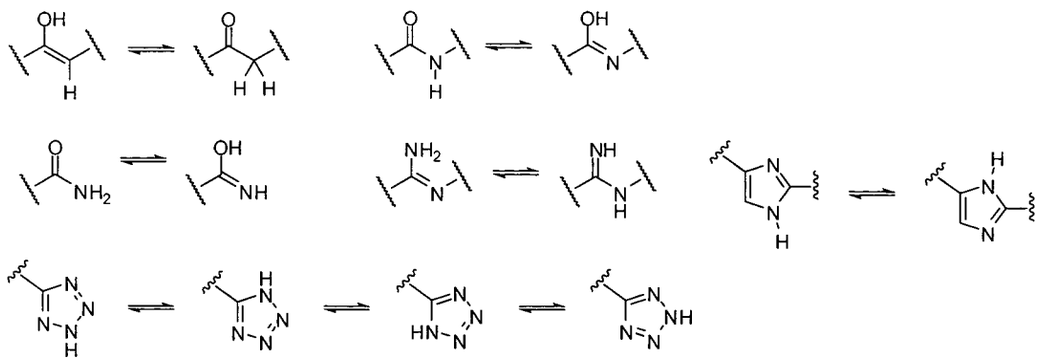
[00241] Se emplean gas deuterio y catalizador de paladio para reducir los enlaces carbono–carbono insaturados y para llevar a cabo una sustitución reductiva de enlaces carbono–halógeno de arilo, como se ilustra, a modo de ejemplo únicamente, en los esquemas de reacción que siguen.



[00242] En una forma de realización, el compuesto derivado de amina contiene un átomo de deuterio. En otra forma de realización, el compuesto derivado de amina contiene dos átomos de deuterio. En otra forma de realización, el compuesto derivado de amina contiene tres átomos de deuterio. En otra forma de realización, el compuesto derivado de amina contiene cuatro átomos de deuterio. En otra forma de realización, el compuesto derivado de amina contiene cinco átomos de deuterio. En otra forma de realización, el compuesto derivado de amina contiene seis átomos de deuterio. En otra forma de realización, el compuesto derivado de amina está totalmente sustituido con átomos de deuterio y no contiene átomos de ^{1}H hidrógeno no intercambiables.

[00243] Un "tautómero" se refiere a un cambio de un protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos que se pueden interconvertir por migración de un átomo de hidrógeno, acompañada por un cambio de un enlace simple y un enlace

doble adyacente. En las disposiciones de enlace en las cuales es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos revelados en la presente. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen la temperatura, el solvente y el pH. Algunos ejemplos de interconversiones tautoméricas incluyen:



[00244] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia descrita a continuación puede o no ocurrir y que la descripción incluye instancias en las cuales el evento o la circunstancia ocurre e instancias en las que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no han sido sustituidos.

[00245] "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácidos como de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos derivados de amina descritos en la presente abarca todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente son sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

[00246] "Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" se refiere a

aquellas sales que conservan la efectividad y las propiedades biológicas de las bases libres, que no son indeseables desde el punto de vista biológico u otro, 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 se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono– y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxi alcanoicos, 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. De este modo, los ejemplos de sales incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, ioduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S. M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1–19 (1997), el cual se incorpora a la presente por referencia en su totalidad). Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se pueden preparar poniendo en contacto las formas de bases libres con una

cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con los métodos y las técnicas que maneja el especialista.

[00247] "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad y las propiedades biológicas de los ácidos libres, las cuales no son indeseables desde el punto de vista biológico u otro. Estas sales se preparan mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalino–térreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, aunque no a modo de limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, aunque no a modo de limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, 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. Véase Berge *et al.*, *supra*.

[00248] A menos que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente tienen por objeto además incluir compuestos que difieren únicamente en cuanto a la presencia de uno o varios átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o

tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C se encuentran dentro del alcance de esta invención.

[00249] Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o varios de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

[00250] "Compuesto no retinoide" se refiere a cualquier compuesto que no es un retinoide. Un retinoide es un compuesto que tiene un esqueleto diterpeno que posee un anillo trimetilciclohexenilo y una cadena de polieno que termina en un grupo final polar. Los ejemplos de retinoides incluyen retinaldehído e imina/hidrazida/oxima derivadas, retinol y cualquier éster derivado, retinil amina y cualquier amida derivada, ácido retinoico y cualquier éster o amida derivada. Un compuesto no retinoide puede comprender, aunque no necesariamente, un grupo cíclico interno (por ejemplo, un grupo aromático). Un compuesto no retinoide puede contener, aunque no necesariamente, un grupo derivado de amina.

[00251] Según se usa en la presente, “tratamiento” o “tratar”, o “paliar” o “mejorar” se usan de manera indistinta en la presente. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen, aunque no a modo de limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Asimismo, 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 tal que se observa una mejoría en el paciente, aunque el paciente pueda aún estar afectado por el trastorno subyacente. Para obtener un beneficio profiláctico, las composiciones se pueden administrar a un paciente que tiene riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que exhibe uno o varios de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de dicha enfermedad.

[00252] "Prodroga" se usa para indicar un compuesto que se puede convertir, en condiciones fisiológicas o por solvólisis, en un compuesto biológicamente activo descrito en la presente. Por ende, el término "prodroga" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Una prodroga puede ser inactiva cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto prodroga a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo del mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7–9, 21–24 (Elsevier, Amsterdam).

[00253] Se proporciona un análisis sobre prodrogas 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 y Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

[00254] El término "prodroga" también tiene por objeto incluir cualquier portador unido en forma covalente, el cual libera el compuesto activo *in vivo* cuando dicha prodroga se administra a un sujeto mamífero. Las

prodrogas de un compuesto activo, según se describe en la presente, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de modo tal que las modificaciones se escindan, ya sea por manipulación convencional o *in vivo*, en el compuesto activo original. Las prodrogas incluyen compuestos en los cuales un grupo hidroxi, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando la prodroga del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de prodrogas incluyen, aunque no a modo de limitación, derivados acetato, formiato y benzoato de un alcohol o acetamida, derivados formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo y similares.

[00255] Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación adecuada de métodos de síntesis generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles para sintetizar los compuestos de la invención resultan tanto evidentes como accesibles para el especialista en el arte correspondiente.

[00256] El análisis a continuación se ofrece con el fin de ilustrar la manera en que, en principio, se accede a los compuestos reivindicados en esta invención y para proporcionar detalles sobre algunos de los diversos métodos disponibles para usar en la formación de los compuestos de la invención. Sin embargo, el análisis no pretende definir ni limitar el alcance de las reacciones o las secuencias de reacción que resultan útiles para preparar los compuestos de la presente invención. Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante los procedimientos y las técnicas reveladas en la sección de Ejemplos a continuación, así como mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas.

III. Preparación de los compuestos derivados de amina

[00257] En general, los compuestos usados en las reacciones descritas en la presente se pueden preparar de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas para los especialistas en este arte, partiendo de materiales químicos disponibles en el comercio y/o de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "materiales químicos disponibles en el comercio" se pueden obtener de los proveedores comerciales habituales, los cuales incluyen Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwaukee WI, incluidos Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido),Chemservice Inc. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury CN), Polyorganix (Houston TX), Pierce Chemical Co. (Rockford IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ), TCI America (Portland O), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville MD), y Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond VA).

[00258] Los métodos conocidos para los especialistas en el arte se pueden identificar a través de diversos textos y bases de datos de referencia. Los textos y los tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de los compuestos descritos en la

presente, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations", 2º Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2º Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2º Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4º Ed., Wiley–Interscience, Nueva York, 1992. Otros textos y tratados de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactantes útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente, o proporcionan referencias a artículos que describen la preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda Edición Revisada y Ampliada (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", 2º Ed. (1999) Wiley–VCH, ISBN: 0–471–19031–4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", 4º Ed. (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0–471–60180–2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000), Wiley–VCH, ISBN: 3–527–29871–1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of 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", 7º Ed. (2000), John Wiley & Sons, ISBN: 0–471–19095–0; Stowell, J. C., "Intermediate Organic Chemistry", 2º Ed. (1993). Wiley–Interscience, ISBN: 0–471–57456–2;

"Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Enciclopedia" (1999), John Wiley & Sons, ISBN: 3–527–29645–X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942–2000), John Wiley & Sons, en más de 55 volúmenes; y "Chemistry of Functional Groups", John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

[00259] Los reactantes específicos y análogos también se pueden identificar a través de los índices de sustancias químicas conocidas, preparadas mediante el Servicio de Resúmenes Químicos de la Sociedad Química Estadounidense, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos on–line (se puede contactar a la Sociedad Química Estadounidense, Washington, D.C., para obtener más detalles). Las sustancias químicas que son conocidas pero no están disponibles comercialmente en catálogos pueden ser preparadas por los centros de síntesis química habituales, donde muchos de los centros proveedores químicos habituales (por ejemplo, los enumerados anteriormente) brindan servicios de síntesis habituales. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos derivados de amina descritos en la presente es P. H. Stahl y C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

[00260] El término "grupo protector" se refiere a restos químicos que bloquean algunos o todos los restos reactivos de un compuesto y evitan que dichos restos participen en reacciones químicas hasta que el grupo protector es eliminado, por ejemplo, aquellos restos enumerados y descritos en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis,* 3º ed. John Wiley & Sons (1999). Puede resultar ventajoso, cuando se emplean grupos protectores diferentes, que cada grupo

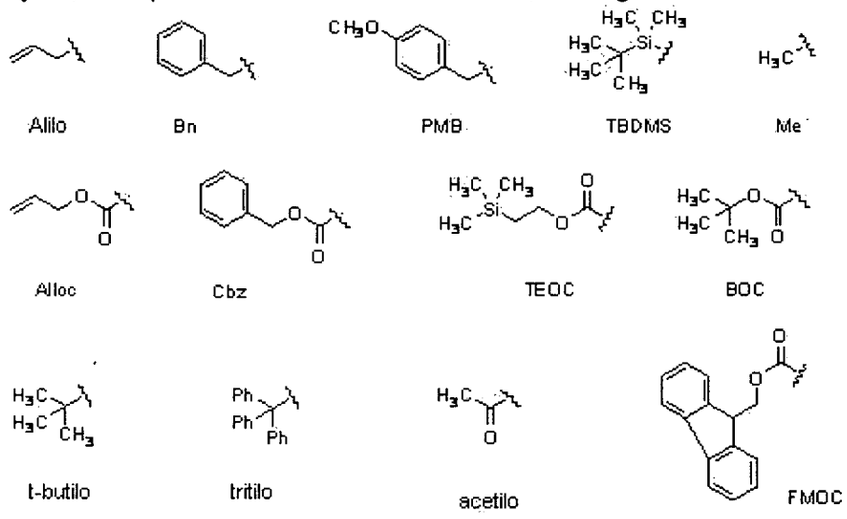
protector (diferente) sea eliminable por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente disímiles permiten la eliminación diferencial de dichos grupos protectores. Por ejemplo, los grupos protectores se pueden eliminar mediante ácidos, bases e hidrogenólisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y *ter*–butildimetilsililo son lábiles a los ácidos y se pueden usar para proteger restos reactivos de carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, los cuales se pueden eliminar por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, los cuales son lábiles a las bases. Los restos de ácidos carboxílicos se pueden bloquear con grupos lábiles a las bases, tales como, sin limitaciones, metilo o etilo, y los restos reactivos de hidroxi se pueden bloquear con grupos lábiles a las bases, tales como acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a los ácidos, tales como carbamato de *ter*–butilo, o con carbamatos que son estables tanto en ácidos como en bases pero no pueden ser eliminados por vía hidrolítica.

[00261] Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi también se pueden bloquear con grupos protectores eliminables hidrolíticamente, tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina se pueden bloquear con grupos lábiles a las bases, tales como Fmoc. Los restos reactivos al ácido carboxílico se pueden bloquear con grupos protectores eliminables por oxidación, tales como 2,4–dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes se pueden bloquear con carbamatos de sililo lábiles a los fluoruros.

[00262] Los grupos bloqueadores de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácidos y bases, ya que los primeros son estables y se pueden eliminar posteriormente mediante catalizadores de metales o pi–

ácidos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueador de alilo se puede desproteger con una reacción catalizada con paladio (0) en presencia de grupos protectores de carbamato de t–butilo lábil a los ácidos o amina de acetato lábil a las bases. Incluso otra forma de grupo protector es una resina a la cual se puede unir un compuesto o intermediario. En tanto el residuo esté unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional puede reaccionar.

[00263] Los grupos de bloqueo/protección típicos son conocidos en el arte e incluyen, aunque no a modo de limitación, los siguientes restos:



[00264] En términos generales, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar en varias etapas, que implican la formación inicial de acetileno u olefina, seguida de una hidrogenación para proporcionar el sustituyente alcanilo en el fenilo. El resto con contenido de nitrógeno se puede unir al fenilo a través de la formación y modificación de una cadena lateral en la posición *meta* del alcanilo.

1. <u>Formación de alcanilo</u>

190

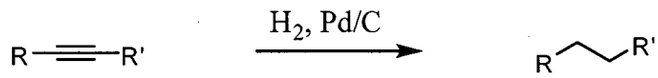
[00265] Los Métodos A – C a continuación describen diversos enfoques a la formación de alcanilo en el anillo fenilo.

[00266] Más específicamente, el Método A ilustra la formación de un alcano a través de la hidrogenación de un alquino. El Método B muestra la construcción de un intermediario alcano mediante la hidrogenación de una *cis* o *trans* olefina.

[00267] Los catalizadores adecuados para reacciones de hidrogenación son conocidos por el especialista en el arte. Los ejemplos de catalizadores incluyen, por ejemplo, paladio sobre carbón, hidróxido de paladio, platino, óxido de platino, níquel de Raney, rodio, catalizador de Wilkinson (cloro *tris*(trifenilfosfino)rodio) y catalizador de Lindlar (Pd–$CaCO_3$–PbO).

[00268] Las fuentes de hidrógeno adecuadas para reducir alquinos a alcanos mediante hidrogenación son conocidas para el especialista en el arte. Las fuentes de hidrógeno ilustrativas incluyen, por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de amonio, borohidruro de sodio, ciclohexeno, ciclohexadieno e hidracina.

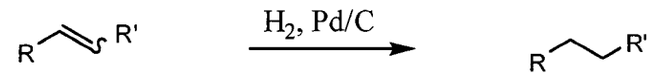
Método A



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

[00269] El Método B muestra la construcción de un intermediario alcano mediante la hidrogenación de una *cis* o *trans* olefina.

Método B



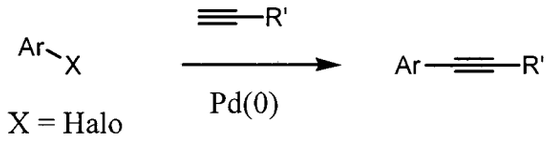
(**A-3**) (**A-2**)

[00270] El alquino (**A–1**) y la olefina (**A–3**) se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el arte (véase, por ejemplo, los Métodos C–G).

[00271] Los Métodos C–G ilustran la formación de una cadena lateral de alquino u olefina en un fenilo (indicado por Ar). Más específicamente, el Método C muestra el acoplamiento de un enlace triple con un fenilo basado en una reacción de Sonogashira. Normalmente, se usa un catalizador de paladio (0) en combinación con una base para acoplar un haluro de arilo con un derivado de acetileno. R' puede ser, por ejemplo, alquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo o derivados de ellos, los cuales se pueden modificar adicionalmente, como se describe en la presente.

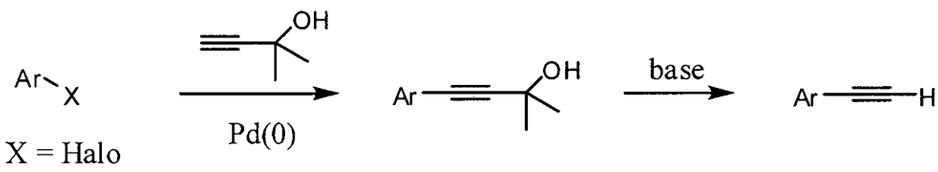
2. Formación de alcanilo

Método C



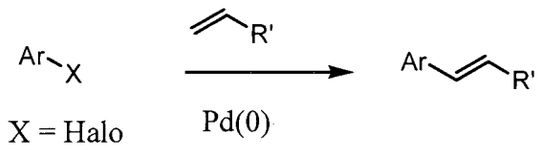
[00272] El Método D muestra la formación de un alquino terminal. Normalmente, se emplea la reacción de Sonogashira para unir un haluro de arilo con un derivado de acetileno, tal como 2–metil–3–butin–2–ol. En una etapa posterior, se usa una base para revelar el alquino terminal. Este alquino se puede modificar adicionalmente en reacciones posteriores tipo Sonogashira.

Método D



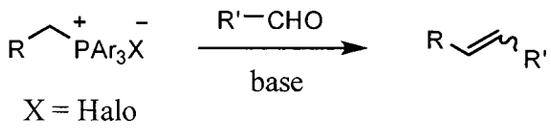
[00273] El Método E muestra el acoplamiento de una olefina con un fenilo basado en una reacción de Heck. Típicamente, se usa un catalizador de paladio (0) en combinación con una base para acoplar un haluro de arilo con un derivado de vinilo. R' se puede modificar adicionalmente, como se describe en la presente.

Método E



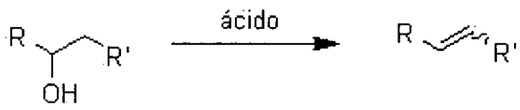
[00274] El Método F muestra la formación de un enlace olefínico basado en una reacción de Wittig. Generalmente, se acopla una sal de fosfonio a un aldehído en presencia de una base adecuada, durante lo cual se elimina una molécula de óxido de triarilfosfina.

Método F



[00275] El Método G muestra la formación de un enlace olefínico por medio de la eliminación de H_2O en presencia de ácido.

Método G



[00276] Asimismo, la alquilación directa de un grupo fenilo se puede llevar a cabo, por ejemplo, acoplando un boronato de alquilo con un haluro de fenilo en presencia de un catalizador a base de Pd. Otros métodos para la alquilación directa de un anillo fenilo incluyen, por ejemplo, el acoplamiento de un reactivo de Grignard de aralquilo o alquilo con el anillo fenilo.

Formación y modificación de cadena lateral con contenido de nitrógeno

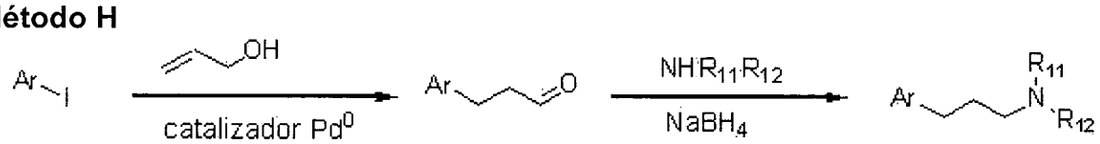
[00277] Los Métodos H–T a continuación describen diversos enfoques a la formación y la modificación de cadenas laterales.

[00278] En términos generales, un derivado fenilo adecuadamente sustituido se puede acoplar con una diversa gama de cadenas laterales, las cuales

se pueden modificar adicionalmente para proporcionar los enlaces finales y los restos con contenido de nitrógeno de los compuestos de fórmula (I).

[00279] El Método H ilustra un haluro de arilo acoplado con un alcohol alílico en presencia de un catalizador de paladio (0). El grupo alcohol terminal del alcohol alílico se ha oxidado simultáneamente a un grupo aldehído, el cual se puede modificar adicionalmente a través de aminación reductiva a una amina ($-NR_{11}R_{12}$).

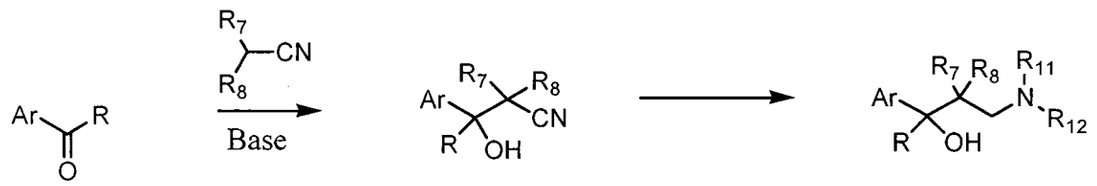
Método H



X es halo

[00280] El Método I ilustra una condensación de aldol entre un aldehído de arilo o cetona de arilo y un reactivo de nitrilo, comprende al menos un α–hidrógeno. El intermediario resultante de la condensación se puede reducir adicionalmente a una amina ($-NR_{11}R_{12}$).

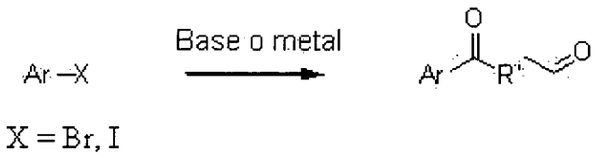
Método I



R = H, Me, CF_3

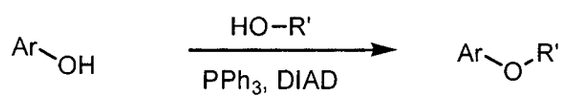
[00281] El Método J muestra una reacción de acilación para formar un enlace a base de cetona. El especialista en el arte reconocerá que el grupo R' puede comprender grupos funcionales que se pueden modificar adicionalmente.

Método J



[00282] El Método K muestra un precursor de cadena lateral (R'OH) unido a un derivado arilo a través de un átomo de oxígeno en una reacción de condensación, en la cual se elimina una molécula de H_2O. R' pueden te comprender grupos funcionales que se pueden modificar adicionalmente para preparar enlaces y restos con contenido de nitrógeno de compuestos de fórmula (I).

Método K



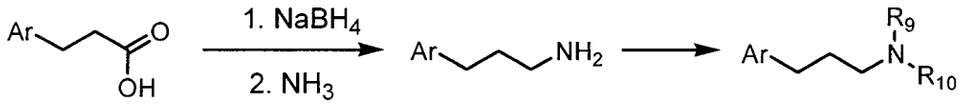
[00283] Además, las cadenas laterales basadas en derivados alquino u olefina se pueden preparar primero según los Métodos C–G, como se describió anteriormente. Los derivados alquino u olefina de pueden hidrogenar adicionalmente y modificar para proporcionar el resto terminal con contenido de nitrógeno.

[00284] Los siguientes métodos ilustran varias vías de síntesis para manipular o modificar el resto de cadena lateral por reducción, oxidación, sustitución nucleofílica o electrofílica, acilación y similares. En consecuencia, se puede sintetizar un grupo diverso de enlaces.

[00285] El Método L ilustra un proceso de aminación en el cual un ácido carboxílico se convierte en una amina. Generalmente, el ácido carboxílico (o éster) se puede reducir primero a un alcohol primario, el cual luego se puede convertir en una amina mediante un mesilato, haluro, azida, ftalimida o reacción de Mitsunobu, y similares. Los agentes reductores adecuados incluyen, por ejemplo, borohidruro de sodio ($NaBH_4$), cianoborohidruro de

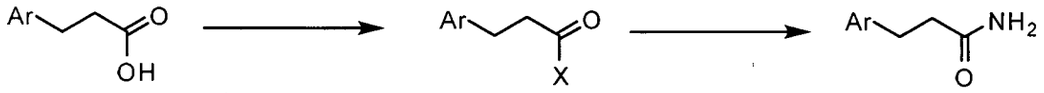
sodio ($NaBH_3CN$), triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OCOCH_3)_3$), hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), y similares. Como se muestra, la amina resultante se puede funcionalizar adicionalmente mediante métodos conocidos para el especialista en el arte.

Método L



[00286] En el Método M se ilustra un proceso de aminación en el cual un ácido carboxílico se convierte primero en un cloruro de ácido y el haluro se es desplazado por una sintonamina adecuada. La amida resultante se puede reducir y/o funcionalizar adicionalmente mediante métodos conocidos para el especialista en el arte.

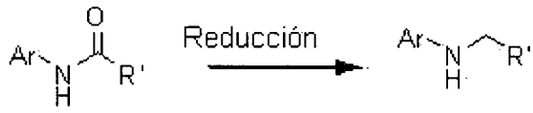
Método M



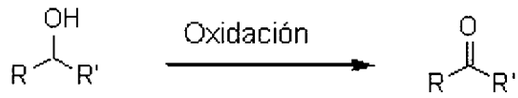
X = Halo

[00287] Se pueden llevar a cabo modificaciones adicionales o alternativas de acuerdo con los métodos ilustrados a continuación.

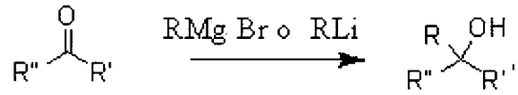
Método N



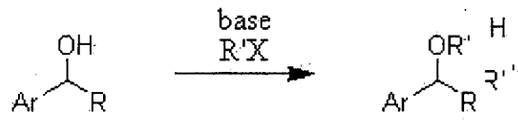
Método O



Método P

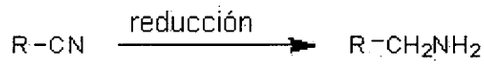


Método Q

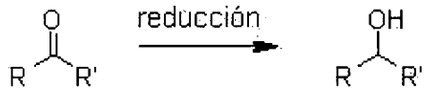


R' = alquilo
X = halo

Método R



Método S



R' = H o alquilo

Método T

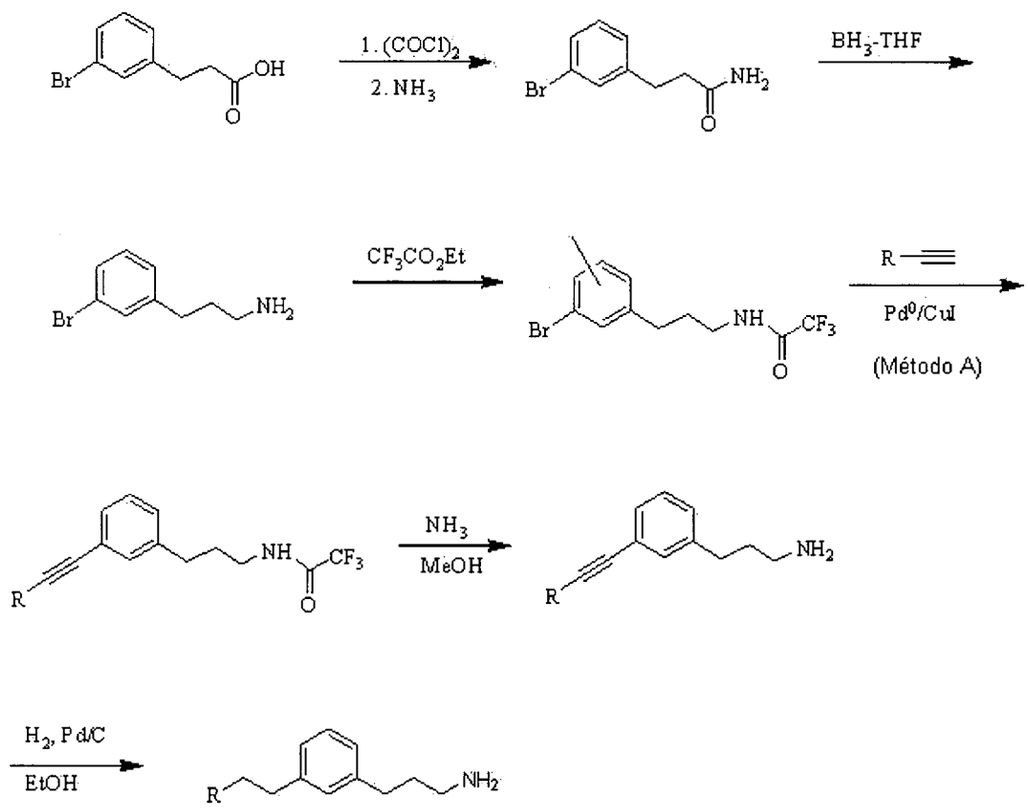


X = Halo

[00288] El Esquema I ilustra una secuencia de síntesis completa para preparar un compuesto de fórmula (I).

197

Esquema I



[00289] En el Esquema I, primero se construye el resto de cadena lateral y se protege la amina. Luego se forma el resto acetileno a través del acoplamiento con un acetileno terminal de acuerdo con el Método C. El producto del acoplamiento luego se desprotege para generar un alquino. El enlace alcanilo se forma a través de la hidrogenación del alquino (véase, por ejemplo, el Método A). Otros restos con contenido de nitrógeno se pueden derivar adicionalmente a partir de la amina terminal, de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

[00290] Además de los esquemas de reacción genéricos y los métodos analizados anteriormente, también se proporcionan otros esquemas de reacción como ejemplo para ilustrar los métodos para preparar cualquier compuesto que tiene la estructura de fórmula (I) o cualquiera de sus estructuras subgénicas, incluidas las Fórmulas (Ia) y (Ib).

IV. Tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos

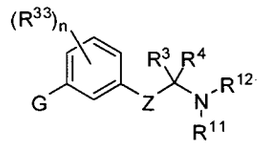
[00291] Los compuestos derivados de amina, según se describe en la presente, incluidos los compuestos que tienen la estructura presentada en la Fórmula (I) y sus subestructuras, son útiles para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico mediante la inhibición de una o varias etapas del ciclo visual.

[00292] En una forma de realización adicional, se proporciona un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa, lo cual resulta en la producción de 11–cis retinol, en donde dicha reacción de isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor de ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto no retinoide, en donde el valor de ED_{50} es medido luego de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más. En otra forma de realización, se proporciona un compuesto no retinoide, en donde el compuesto no retinoide es un compuesto alcoxilo. En una forma de realización adicional, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente.

[00293] En una forma de realización adicional, se proporciona 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 de células que expresan RPE65 y LRAT, en donde el extracto

además comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos 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 0,1 μM o menos. En otra forma de realización, el compuesto inhibe la producción de 11–cis–retinol con una 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, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[00294] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

en donde

200

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

[00295] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00296] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00297] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto 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, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico se selecciona de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos y bastones, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía por premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con la esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con una infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía y un trastorno retinal asociado con el SIDA. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto. En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto como se describe en la presente, lo que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00298] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la

retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[00299] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

[00300] En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G).

[00301] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador

farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se reduce la isquemia en el ojo.

[00302] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se inhibe la neovascularización en la retina.

[00303] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G). En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente.

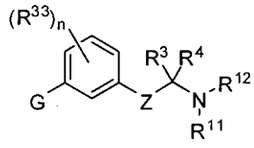
[00304] En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal. En otra forma de realización, se proporciona un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

[00305] En otra forma de realización, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G). En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00306] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para inhibir la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y

un compuesto no retinoide como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11–cis–retinol como se describe en la presente. En una forma de realización adicional, se proporciona un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

[00307] En una forma de realización adicional, se proporciona un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $–X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–$;

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

G se selecciona de $–C(R^{41})_2–C(R^{41})_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos

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

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

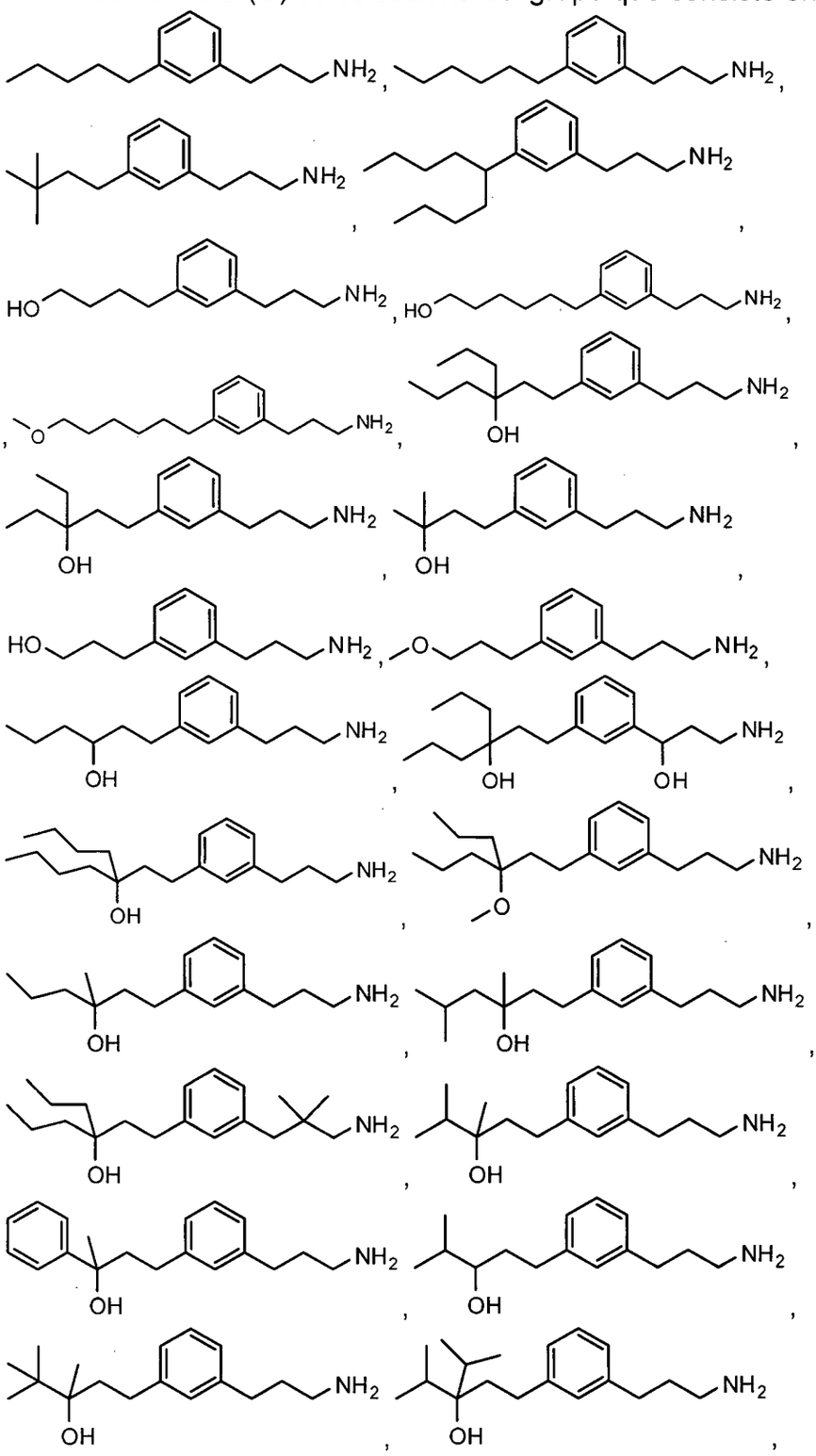
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

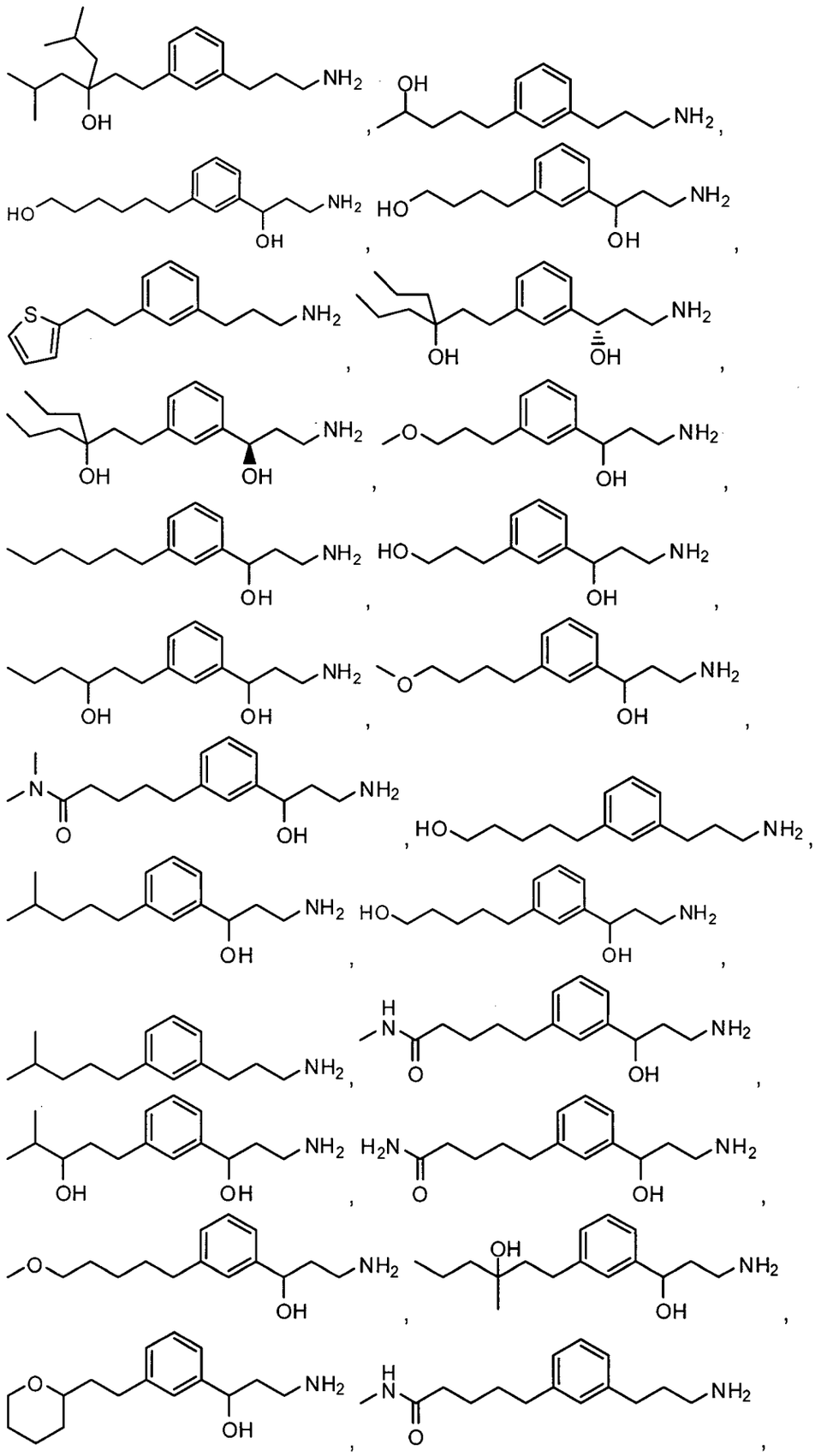
R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

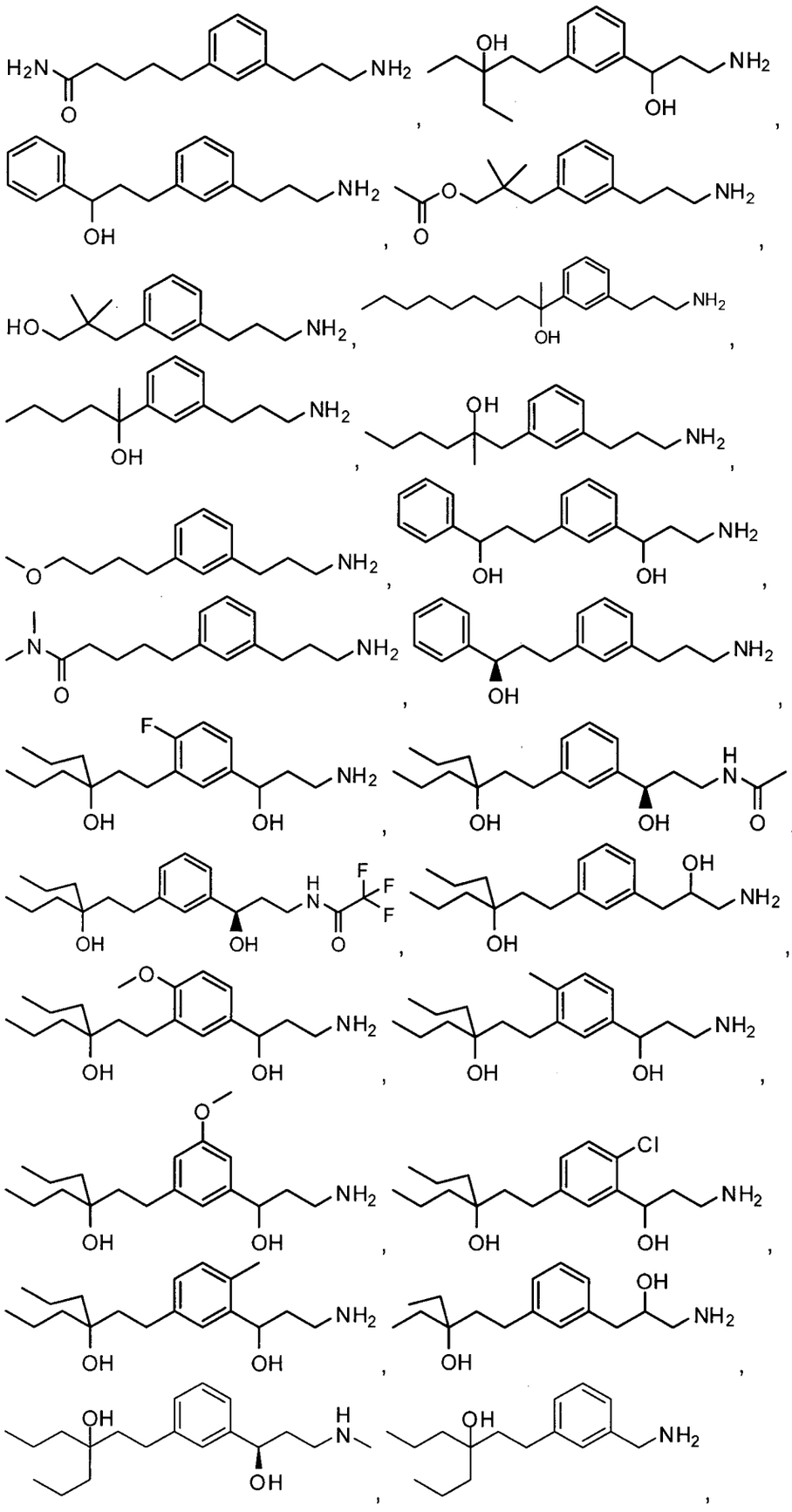
cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

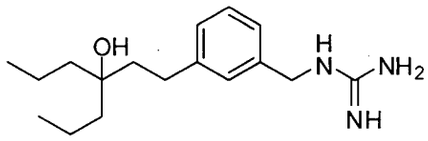
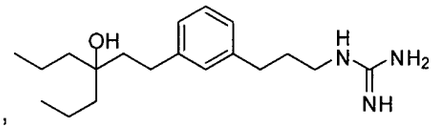
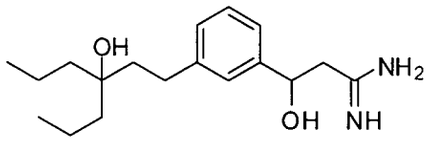
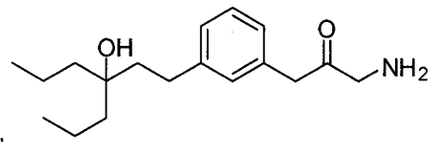
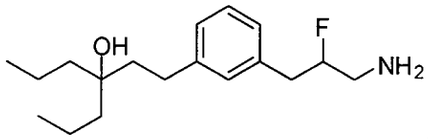
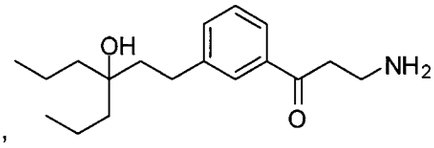
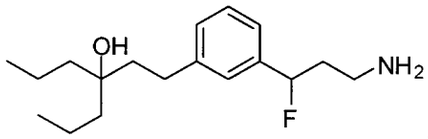
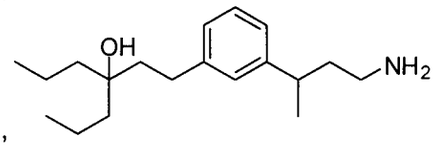
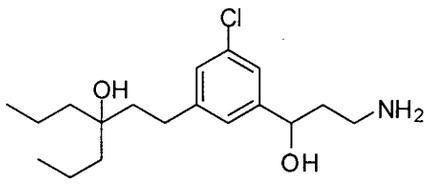
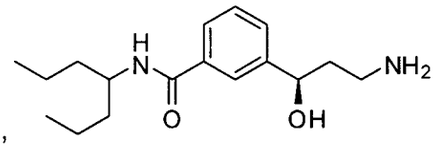
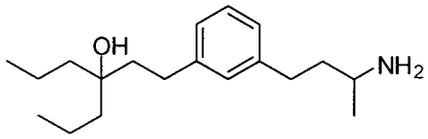
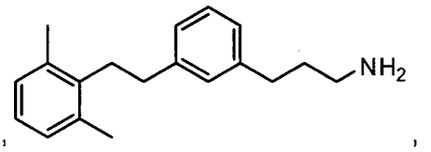
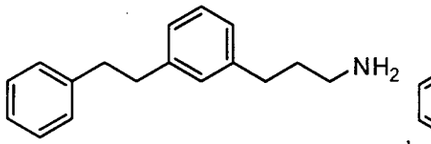
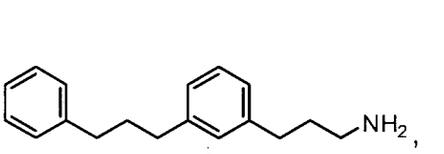
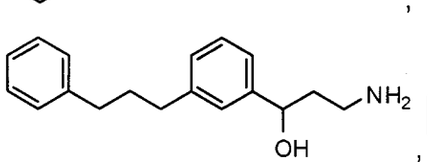
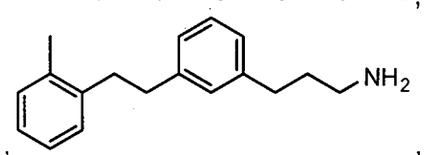
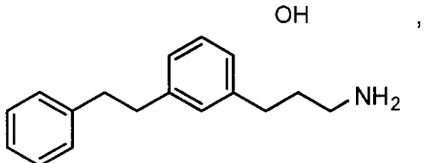
[00308] En otra forma de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, que comprende

administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G), en donde el compuesto de Fórmula (G) se selecciona del grupo que consiste en:

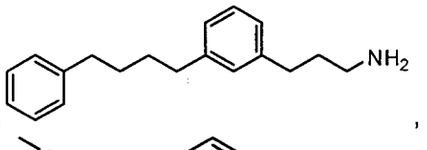
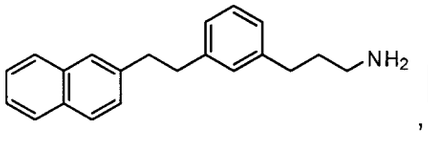
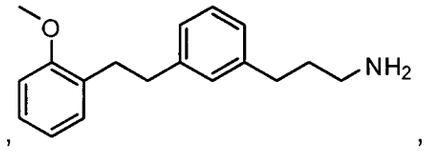






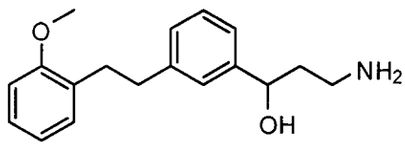
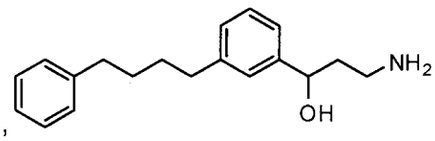
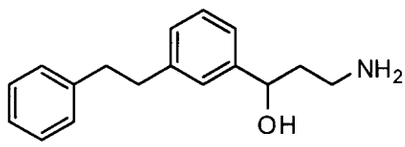
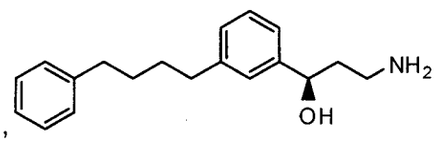
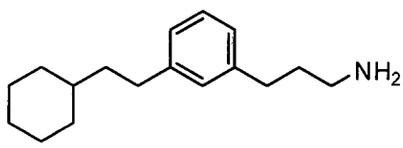
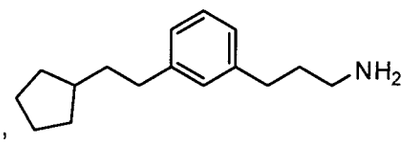
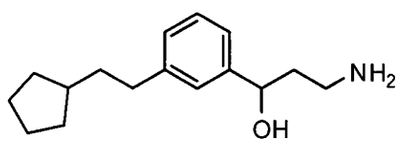
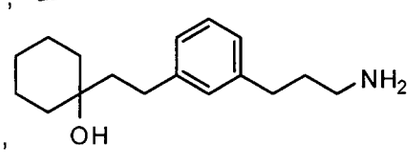
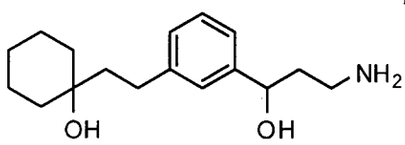
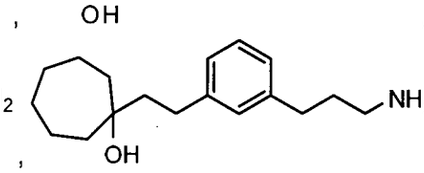
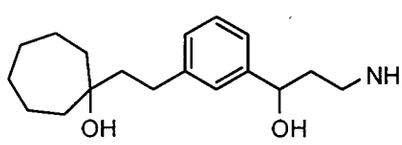
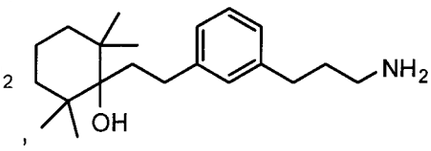
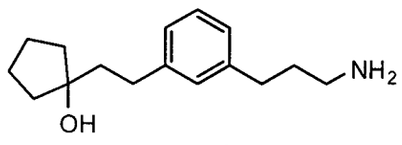
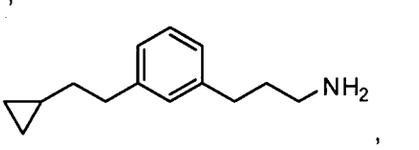
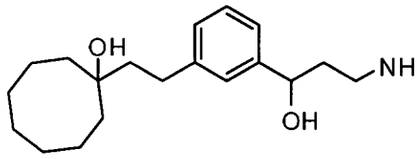
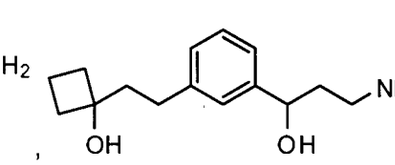
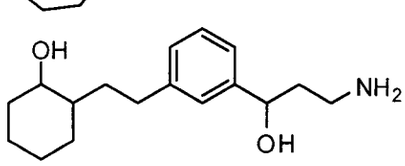
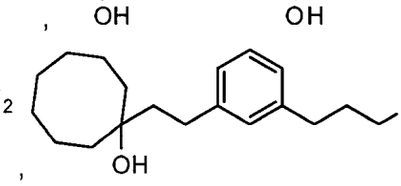
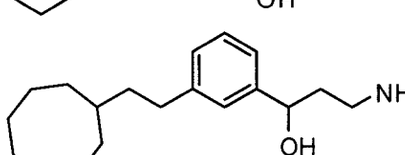
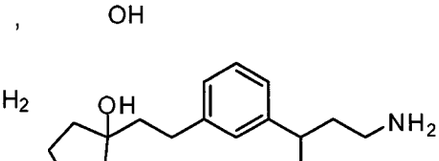
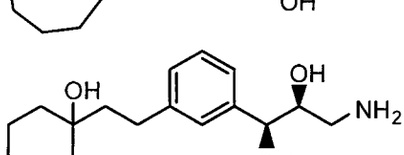
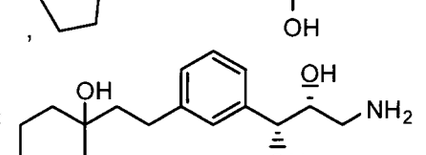

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

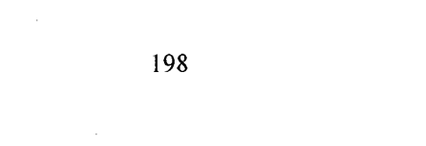
,

,

,

,

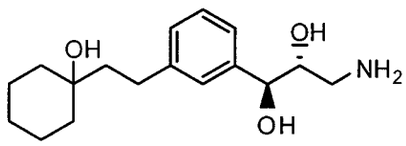
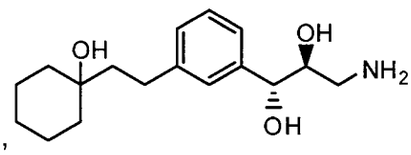
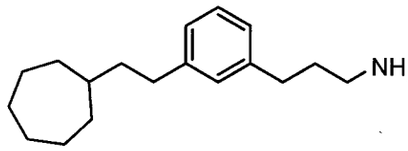
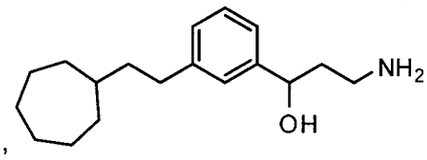
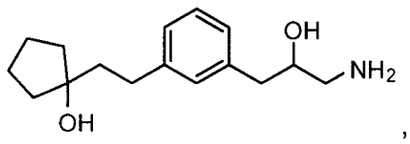
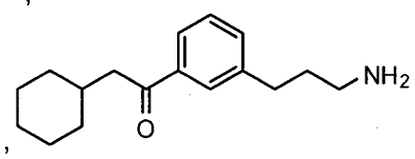
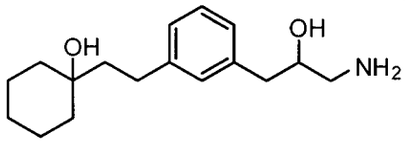
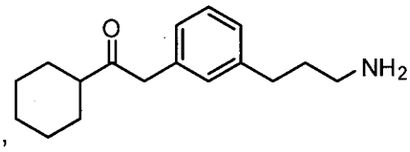
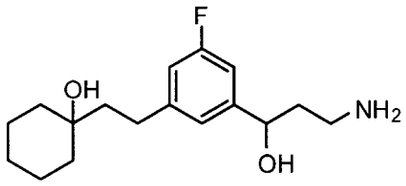
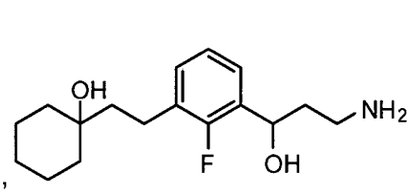
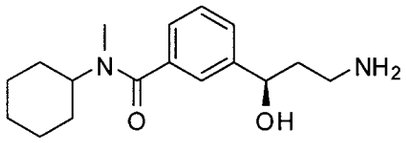
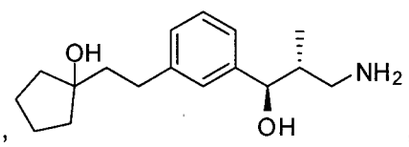
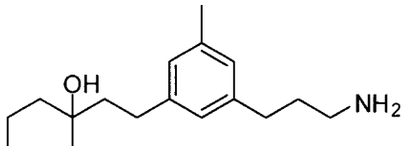
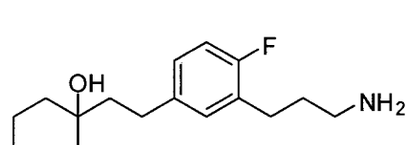
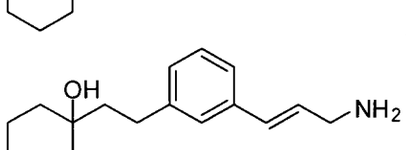
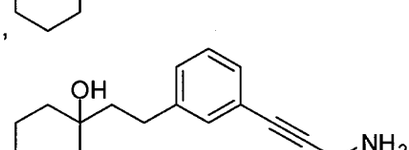
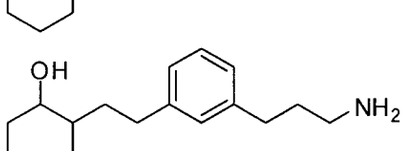
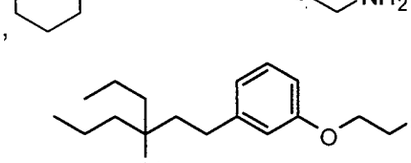
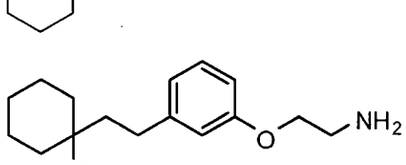
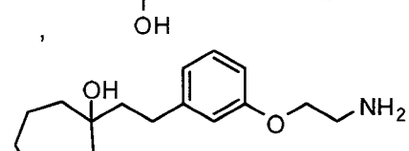
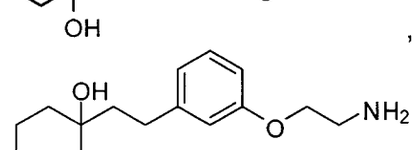
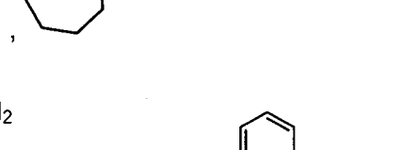
,

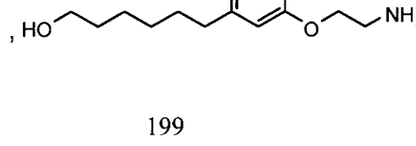
,

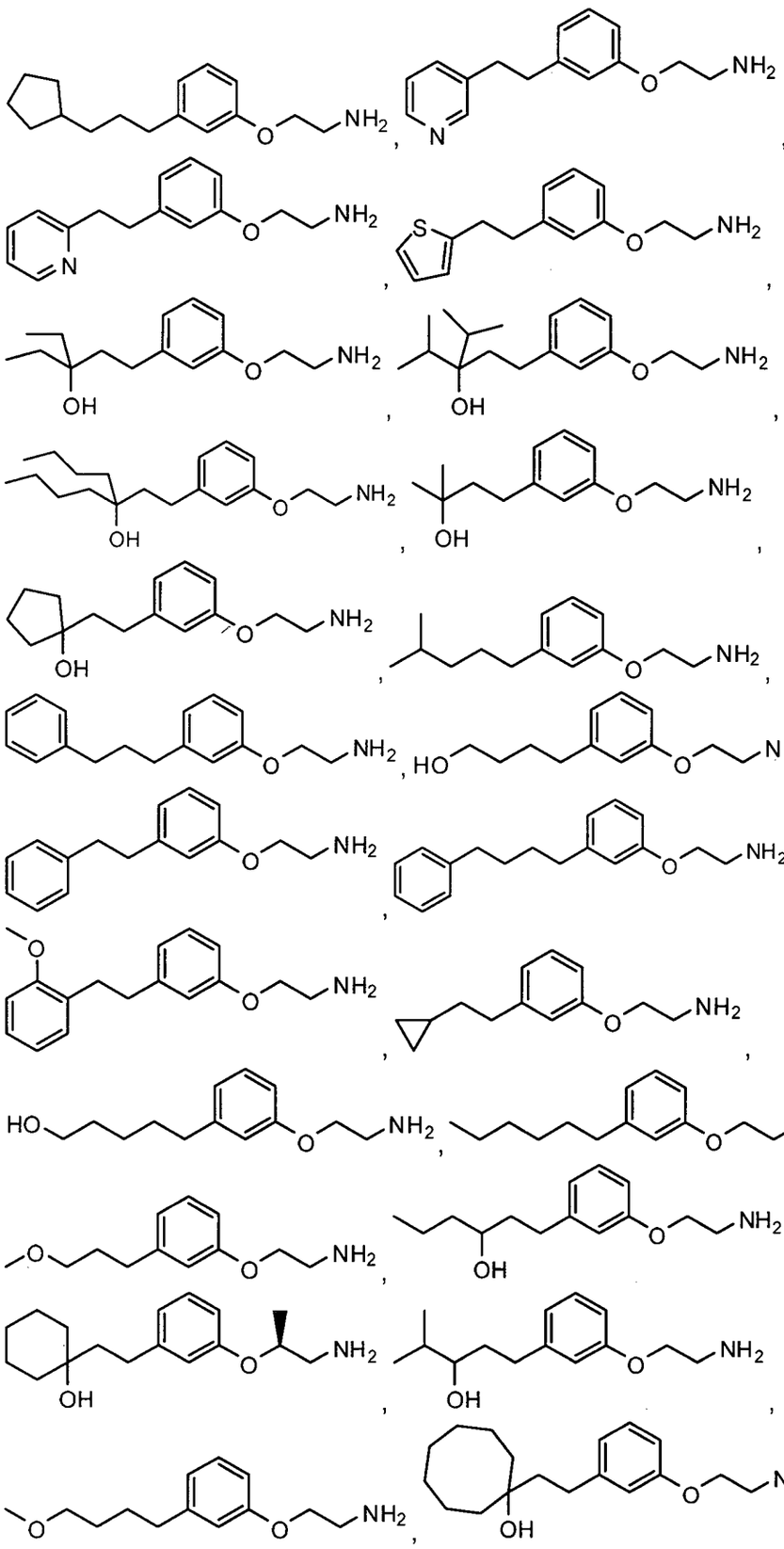


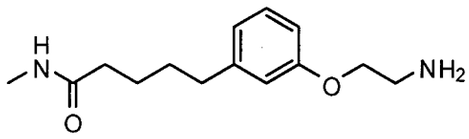
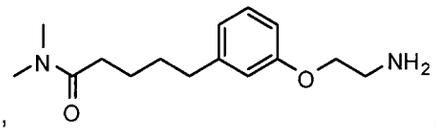
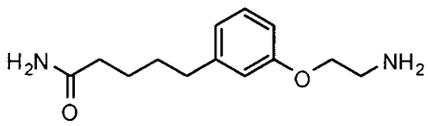
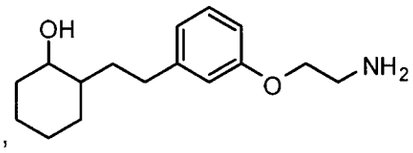
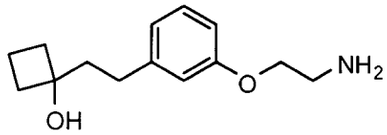
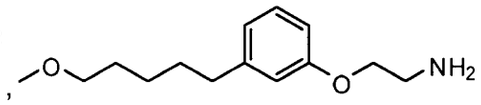
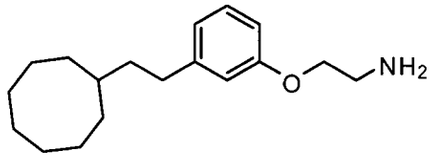
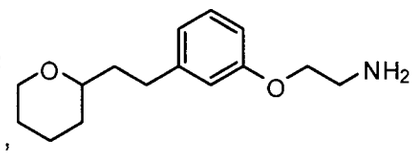
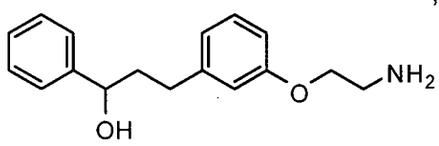
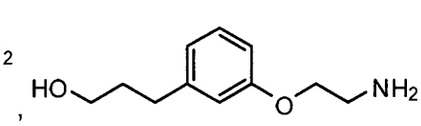
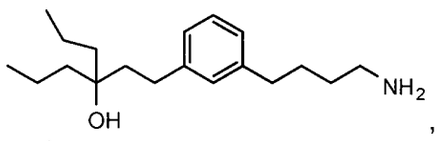


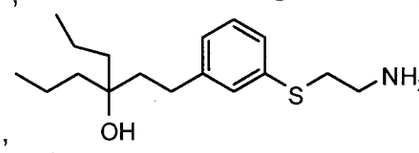
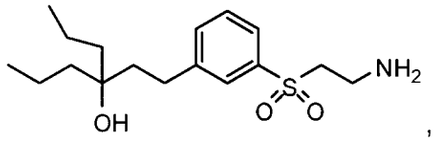
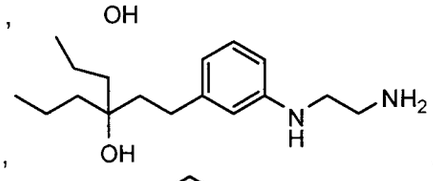
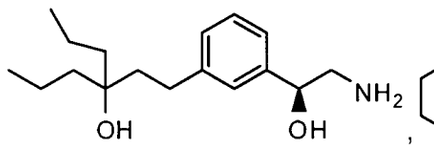
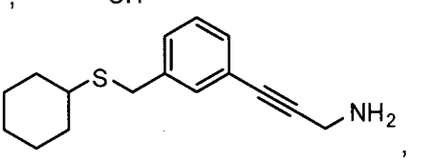
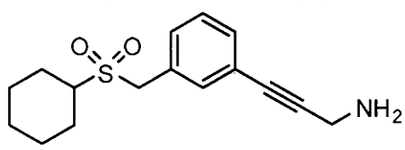
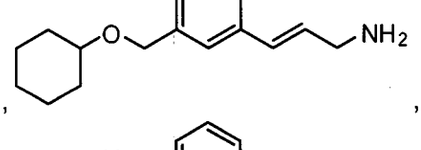
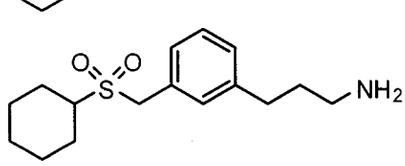
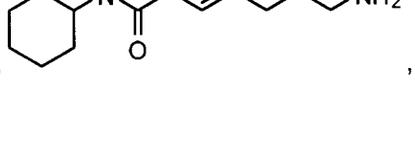
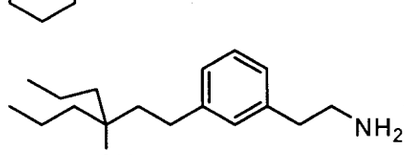























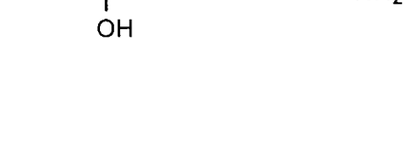


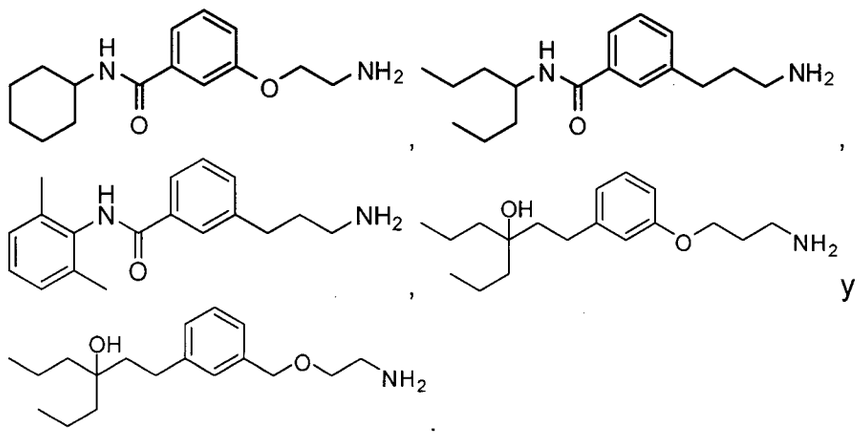








[00309] En algunas formas de realización, los compuestos revelados en la presente funcionan inhibiendo o bloqueando la actividad de una *trans–cis* isomerasa del ciclo visual. Los compuestos descritos en la presente pueden inhibir, bloquear o de alguna manera interferir con la etapa de isomerización del ciclo visual. En una forma de realización particular, el compuesto inhibe la isomerización de un all–*trans*–retinil éster; en ciertas formas de realización, el all–*trans*–retinil éster es un éster de ácido graso de all–*trans*–retinol, y el compuesto inhibe la isomerización de all–*trans*–retinol a 11–*cis*–retinol. El compuesto se puede unir, o de alguna manera interactuar, e inhibir la actividad de isomerasa de al menos una isomerasa del ciclo visual, la cual también se puede denominar en la presente y en el arte isomerasa retinal o isomerohidrolasa. El compuesto puede bloquear o inhibir la unión de un sustrato de all–*trans*–retinil éster a una isomerasa. Alternativa o adicionalmente, el compuesto se puede unir al sitio o la región catalítica de la isomerasa, inhibiendo así la capacidad de la enzima para catalizar la isomerización de un sustrato de all–*trans*–retinil éster. Sobre la base de los datos científicos recogidos hasta la fecha, se cree que al menos una isomerasa que cataliza la isomerización de all–*trans*–retinil ésteres se ubica en el citoplasma de las células RPE. Como se analiza en la presente, aún no se ha dilucidado cada etapa, enzima, sustrato,

intermediario y producto del ciclo visual (véase, por ejemplo, Moiseyev *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*).

[00310] Se puede llevar a cabo un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad de isomerasa *in vitro* como se describe en la presente y en el arte (Stecher *et al.*, *J Biol Chem* 274:8577–85 (1999); véase también Golczak *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162–67 (2005)). Las membranas de microsomas del epitelio del pigmento retinal (RPE) aisladas de un animal (tal como bovinos, porcinos, humanos, por ejemplo) puede servir como fuente de la isomerasa. La capacidad de los compuestos derivados de amina para inhibir la isomerasa también se puede determinar en un ensayo de isomerasa de murino *in vivo*. Se sabe que la breve exposición del ojo a la luz intensa ("fotoblanqueamiento" del pigmento visual o simplemente "blanqueamiento") foto–isomeriza casi todo el 11–*cis*–retinal en la retina. La recuperación de 11–*cis*–retinal luego del blanqueamiento se puede usar para estimar la actividad de 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). Se puede realizar un registro electrorretinográfico (ERG) como se describió anteriormente (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 Biophys Acta.* 1651: 93–101 (2003); Parish, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:14609–13 (1998); Radu, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 5928–33 (2004)). En ciertas formas de realización, los compuestos que son útiles para tratar a un sujeto que tiene o corre el riesgo de desarrollar cualquiera de las enfermedades o

los trastornos oftálmicos y retinales descritos en la presente tienen niveles de IC_{50} (la concentración del compuesto a la cual se inhibe el 50% de la actividad de isomerasa), según se miden en los ensayos de isomerasa descritos en la presente o conocidos en el arte, de menos de aproximadamente 1 μM; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de menos de aproximadamente 10 nM; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de menos de aproximadamente 50 nM; en ciertas otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de menos de aproximadamente 100 nM; en otras ciertas formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de menos de aproximadamente 10 μM; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de menos de aproximadamente 50 μM; en otras ciertas formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado es de menos de aproximadamente 100 μM o aproximadamente 500 μM; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado está entre aproximadamente 1 μM y 10 μM; en otras formas de realización, el nivel de IC_{50} determinado está entre aproximadamente 1 nM y 10 nM. Cuando se administran a un sujeto, uno o varios compuestos de la presente invención exhiben un valor de ED_{50} de aproximadamente 5 mg/kg, 5 mg/kg o menos, según se determina por la inhibición de una reacción de isomerasa que resulta en la producción de 11–cis retinol. En algunas formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de ED_{50} de aproximadamente 1 mg/kg cuando se administran a un sujeto. En otras formas de realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de ED_{50} de aproximadamente 0,1 mg/kg cuando se administran a un sujeto. Los valores de ED_{50} se pueden medir al cabo de aproximadamente 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas o más tras la administración a un sujeto de un compuesto o una composición

farmacéutica de éste.

[00311] Los compuestos descritos en la presente pueden ser útiles para tratar un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno oftálmico, en particular una enfermedad o trastorno retinal, tal como degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una forma de realización, los compuestos descritos en la presente pueden inhibir (es decir, prevenir, reducir, retardar, anular o minimizar) la acumulación de lipofuscinas de pigmento y moléculas asociadas y/o relacionadas con la lipofuscina en el ojo. En otra forma de realización, los compuestos pueden inhibir (es decir, prevenir, reducir, retardar, anular o minimizar) la acumulación de *N*–retiniliden–*N*–retiniletanolamina (A2E) en el ojo. La enfermedad oftálmica puede resultar, al menos en parte, de la acumulación de lipofuscinas de pigmento y/o de la acumulación de A2E en el ojo. Por consiguiente, en ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para inhibir o prevenir la acumulación de lipofuscinas de pigmento y/o A2E en el ojo de un sujeto. Estos métodos comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable o adecuado (es decir, un portador farmacéuticamente aceptable o adecuado) y un compuesto derivado amina como se describe en detalle en la presente, incluido un compuesto que tiene la estructura ilustrada en la Fórmula (I) y subestructuras de ésta, y los compuestos derivados de amina específicos descritos en la presente.

[00312] La acumulación de lipofuscinas de pigmento en las células del epitelio del pigmento retinal (RPE) se ha asociado con la progresión de las enfermedades retinales que causan ceguera, incluida la degeneración macular relacionada con la edad (De Laey *et al.*, *Retina* 15:399–406 (1995)). Los gránulos de lipofuscina son cuerpos residuales lisosomales

autofluorescentes (también denominados pigmentos de la edad). La principal especie fluorescente de lipofuscina es A2E (un fluoróforo emisor de luz anaranjada), que es un producto de condensación de base de Schiff con carga positiva formado por *all–trans* retinaldehído con fosfatidiletanolamina (relación 2:1) (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 de la lipofuscina de pigmento indigerible se origina en las células fotorreceptoras; el depósito en el RPE se produce porque el RPE internaliza residuos membranosos que son descartados diariamente por las células fotorreceptoras. No se considera que la formación de este compuesto se produzca por catálisis a través de ninguna enzima, sino que en cambio A2E se forma por una reacción de ciclación espontánea. Además, A2E tiene una estructura de piridinio bisretinoide que, una vez formada, no puede ser degradada enzimáticamente. La lipofuscina, y por consiguiente A2E, se acumulan con la edad en el ojo humano y también se acumulan en una forma juvenil de degeneración macular denominada enfermedad de Stargardt, y en varias otras distrofias retinales congénitas.

[00313] A2E puede inducir daños en la retina a través de varios mecanismos diferentes. En bajas concentraciones, A2E inhibe la proteólisis normal en los lisosomas (Holz *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 40:737–43 (1999)). En mayores concentraciones que resultan suficientes, A2E puede actuar como detergente lisosomotrópico cargado positivamente, disolviendo las membranas celulares, y puede alterar la función lisosomal, liberar proteínas proapoptóticas de los mitocondrios, y en última instancia matar las células del RPE (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)). A2E es fototóxica e inicia una apoptosis inducida por luz azul en las células del RPE (véase, por ejemplo, Sparrow *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 43:1222–27 (2002)). Con la exposición a la luz azul, se forman productos foto–oxidativos de A2E (por ejemplo, epóxidos) que dañan las macromoléculas celulares, incluido el ADN (Sparrow *et al.*, *J. Biol. Chem.* 278(20):18207–13 (2003)). A2E auto–genera oxígeno singlete que reacciona con A2E para generar epóxidos en enlaces dobles carbono–carbono (Sparrow *et al.*, *supra*). La generación de especies reactivas al oxígeno tras la fotoexcitación de A2E causa un daño oxidativo a la célula, lo cual a menudo resulta en la muerte celular. Se ha descrito un método indirecto para bloquear la formación de A2E inhibiendo la biosíntesis del precursor directo de A2E, el *all–trans*–retinal (véase la publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2003/0032078). Sin embargo, la utilidad del método descrito allí es limitada porque la generación de *all–trans* retinal es un componente importante del ciclo visual. Otras terapias descritas incluyen neutralizar el daño causado por las especies de radicales oxidativas usando miméticos de superóxido–dismutasa (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2004/0116403) e inhibiendo la oxidasa del citocromo C inducida por A2E en las células retinales con fosfolípidos cargados negativamente (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2003/0050283).

[00314] Los compuestos derivados de amina descritos en la presente pueden resultar útiles para prevenir, reducir, inhibir o disminuir la acumulación (es decir, el depósito) de A2E y moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E en el RPE. Sin desear quedar limitados por ninguna

teoría, dado que el RPE es fundamental para conservar la integridad de las células fotorreceptoras, la prevención, reducción o inhibición del daño al RPE puede inhibir la degeneración (es decir, mejorar la supervivencia o aumentar o prolongar la viabilidad celular) de las células neuronales retinales, en particular, las células fotorreceptoras. Los compuestos que se unen específicamente o que interactúan con A2E y moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E, o que afectan la formación o la acumulación de A2E también pueden reducir, inhibir, prevenir o disminuir uno o varios efectos tóxicos de A2E o de moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E que causan daño, pérdida o neurodegeneración de células neuronales retinales (incluidas las células fotorreceptoras), o de alguna manera disminuir la viabilidad de las células neuronales retinales. Tales efectos tóxicos incluyen la inducción de apoptosis, auto–generación de oxígeno singlete y generación de especies reactivas al oxígeno; auto–generación de oxígeno singlete para formar epóxidos de A2E que inducen lesiones en el ADN, con lo cual se daña el ADN celular y se induce el daño celular; la disolución de las membranas celulares; la alteración de la función lisosomal; y la liberación de proteínas proapoptóticas desde los mitocondrios.

[00315] En otras formas de realización, los compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar otras enfermedades o trastornos oftálmicos, por ejemplo, glaucoma, distrofia de conos y bastones, desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica o hipertensiva, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, vitreorretinopatía proliferativa, distrofias retinales genéticas, lesión traumática del nervio óptico (por ejemplo, por lesión física, exposición excesiva a la luz o luz láser), neuropatía óptica hereditaria, neuropatía debida a un agente tóxico o causada por reacciones medicamentosas

adversas o deficiencia de vitamina, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, uveítis, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con la esclerosis múltiple; un trastorno retinal asociado con una infección viral (citomegalovirus o virus herpes simplex), un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con el SIDA u otras formas de atrofia o degeneración retinal progresiva. En otra forma de realización específica, la enfermedad o el trastorno resultan de una lesión mecánica, una lesión química o inducida por drogas, una lesión térmica, una lesión por radiación, una lesión por luz, una lesión por láser. Los presentes compuestos son útiles para tratar la distrofia retinal tanto hereditaria como no hereditaria. Estos métodos también son útiles para prevenir la lesión oftálmica proveniente de factores ambientales, tal como el daño retinal oxidativo inducido por la luz, el daño retinal inducido por láser, la "lesión por bomba flash" o el "deslumbramiento", errores refractivos que incluyen, aunque no a modo de limitación, la miopía (véase, por ejemplo, Quinn G. E. *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.

[00316] En otras formas de realización, se proporcionan métodos en la presente para inhibir la neovascularización (que incluye, aunque no a modo de limitación, el glicoma neovascular) en la retina usando uno o varios cualesquiera de los compuestos derivados de amina que se describen en detalle en la presente, incluido un compuesto que tiene la estructura presentada en la Fórmula (I) y subestructuras de ésta, y los compuestos derivados de amina específicos descritos en la presente. En ciertas otras formas de realización, se proporcionan métodos para reducir la hipoxia en la retina usando los compuestos descritos en la presente. Estos métodos

comprenden la administración a un sujeto que lo necesita de una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable o adecuado (es decir, un portador farmacéuticamente aceptable o adecuado) y un compuesto derivado de amina como se describe en detalle en la presente, que incluye un compuesto que tiene la estructura que se ilustra en la Fórmula (I) y subestructuras de ésta, y los compuestos derivados de amina específicos descritos en la presente.

[00317] Meramente a modo de explicación y sin limitarse a ninguna teoría, y como se analiza en mayor detalle en la presente, los fotorreceptores de bastón adaptados a la oscuridad generan una demanda metabólica muy alta (es decir, gasto de energía (consumo de ATP) y consumo de oxígeno). La hipoxia resultante puede causar y/o exacerbar la degeneración retinal, lo cual probablemente se exagera en condiciones en las cuales la vasculatura retinal ya está comprometida, incluyendo, aunque no a modo de limitación, aquellas condiciones tales como retinopatía diabética, edema macular, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales (que incluye oclusión venosa retinal y oclusión arterial retinal), retinopatía por premadurez, lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, así como en la forma húmeda de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). Más aún, la degeneración retinal y la hipoxia pueden conducir a la neovascularización, la cual a su vez puede empeorar el grado de degeneración retinal. Los compuestos derivados de amina descritos en la presente que modulan el ciclo visual se pueden administrar para prevenir, inhibir y/o retardar la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastón y, por lo tanto, pueden reducir la demanda metabólica, con lo cual disminuyen la hipoxia e inhiben la neovascularización.

[00318] A modo de referencia, el oxígeno es una molécula fundamental para la conservación de la función retinal en los mamíferos, y la hipoxia retinal puede constituir un factor en muchas enfermedades y trastornos retinales que tienen a la isquemia como componente. En la mayoría de los mamíferos (incluidos los humanos) con suministro vascular dual a la retina, la oxigenación de la retina interior se logra a través de la microvasculatura intrarretinal, que es escasa comparada con los coriocapilares que suministran oxígeno al RPE y los fotorreceptores. Las diferentes redes de suministro vascular crean una tensión de oxígeno no uniforme en todo el espesor de la retina (Cringle *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 43:1922–27 (2002)). La fluctuación de oxígeno entre las capas de la retina se relaciona con las diferentes densidades capilares y con la disparidad de consumo de oxígeno por parte de distintas neuronas y glia retinales.

[00319] La tensión de oxígeno local puede afectar significativamente la retina y su microvasculatura a través de la regulación de una variedad de agentes vasoactivos, que incluyen, por ejemplo, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (véase, por ejemplo, Werdich *et al.*, *Exp. Eye Res.* 79:623 (2004); Arden *et al.*, *Br. J. Oftalmol.* 89:764 (2005)). Se cree que los fotorreceptores de bastón tienen un mayor índice metabólico que cualquier célula del cuerpo (véase, por ejemplo, Arden *et al.*, *supra*). Durante la adaptación a la oscuridad, los fotorreceptores de bastón recuperan sus altos niveles de calcio citoplásmico a través de los canales de calcio abiertos por cGMP con extrusión concomitante de iones de sodio y agua. El eflujo de sodio desde la célula es un proceso dependiente de ATP, de modo tal que las neuronas retinales consumen una cantidad estimada de hasta cinco veces más de oxígeno en condiciones escotópicas (es decir, con adaptación a la oscuridad), en comparación con las

condiciones fotópicas (es decir, con adaptación a la luz). Por ende, durante la característica adaptación a la oscuridad de los fotorreceptores, la alta demanda metabólica conduce a una significativa reducción local de los niveles de oxígeno en la retina adaptada a la oscuridad (Ahmed *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 34:516 (1993)).

[00320] Sin desear quedar limitados por ninguna teoría, la hipoxia retinal puede aumentar adicionalmente en la retina de sujetos que padecen enfermedades o afecciones tales como, por ejemplo, oclusión venosa retinal central, en la cual la vasculatura retinal ya está comprometida. El aumento de la hipoxia puede incrementar la susceptibilidad a la neovascularización retinal que pone en riesgo el sentido de la vista. La neovascularización es la formación de nuevas redes microvasculares funcionales con perfusión de glóbulos rojos y constituye una característica de los trastornos degenerativos retinales, que incluyen, aunque no a modo de limitación, retinopatía diabética, retinopatía por premadurez, ADM húmeda y oclusiones venosas retinales centrales. La prevención o la inhibición de la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastón, con lo cual 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, incluidas las células fotorreceptoras de bastón y las células epiteliales del pigmento retinal (RPE), y puede reducir la hipoxia e inhibir la neovascularización.

[00321] En la presente se describen métodos para inhibir (es decir, reducir, prevenir, demorar o retardar, de manera biológica o estadísticamente significativa) la degeneración de células retinales (incluidas las células neuronales retinales como se describe en la presente y las células del

RPE) y/o para reducir (es decir, prevenir, retardar, inhibir o anular, de manera biológica o estadísticamente significativa) la isquemia retinal. También se proporcionan métodos para inhibir (es decir, reducir, prevenir, demorar o retardar, de manera biológica o estadísticamente significativa) la neovascularización en el ojo, en particular en la retina. Dichos métodos comprenden poner en contacto la retina y, por consiguiente, poner en contacto las células retinales (incluidas las células neuronales retinales, tales como las células fotorreceptoras de bastón y las células del RPE) con al menos uno de los compuestos derivados de amina descritos en la presente que inhibe al menos una *trans–cis* isomerasa del ciclo visual (lo cual puede incluir la inhibición de la isomerización de un all–*trans*–retinil éster), en condiciones y en un momento que puedan prevenir, inhibir o demorar la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón en la retina. Como se describe en mayor detalle en la presente, en formas de realización particulares, el compuesto que entra en contacto con la retina interactúa con una enzima o un complejo enzimático de isomerasa en una célula del RPE de la retina, e inhibe, bloquea o de alguna manera interfiere con la actividad catalítica de la isomerasa. Por ende, se inhibe o se reduce la isomerización de un all–*trans*–retinil éster. Los compuestos derivados de amina descritos en la presente o las composiciones que comprenden dichos compuestos se pueden administrar a un sujeto que ha desarrollado y manifestado una enfermedad o trastorno oftálmico, o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno oftálmico, o a un sujeto que presenta o está en riesgo de presentar una afección tal como neovascularización retinal o isquemia retinal.

[00322] A modo de referencia, el ciclo visual (también denominado ciclo retinoide) se refiere a la serie de conversiones mediadas por enzimas y por

luz entre las formas 11–*cis* y all–*trans* del retinol/retinal que se producen en las células fotorreceptoras y epiteliales del pigmento retinal (RPE) del ojo. En las células fotorreceptoras de los vertebrados, un fotón causa la isomerización del cromóforo 11–*cis*–retinilideno a all–*trans*–retinilideno acoplado a los receptores de opsina visuales. Esta fotoisomerización desencadena cambios de conformación de las opsinas, las cuales, a su vez, inician la cadena bioquímica de reacciones denominada fototransducción (Filipek *et al.*, *Annu. Rev. Physiol.* 65 851–79 (2003)). Luego de la absorción de la luz y la fotoisomerización de 11–*cis*–retinal a all–*trans* retinal, la regeneración del cromóforo visual es un paso crítico en la restauración de los fotorreceptores a su estado de adaptación a la oscuridad. La regeneración del pigmento visual requiere que el cromóforo se convierta nuevamente a la configuración 11–*cis* (tema analizado en McBee *et al.*, *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469–52 (2001)). El cromóforo es liberado de la opsina y reducido en el fotorreceptor por retinol deshidrogenasas. El producto, all–*trans*–retinol, es atrapado en el epitelio del pigmento retinal (RPE) adyacente en forma de ésteres insolubles de ácidos grasos en estructuras subcelulares conocidas como retinosomas (Imanishi *et al.*, *J. Cell Biol.* 164:373–78 (2004)).

[00323] Durante el ciclo visual en las células receptoras de bastón, el cromóforo de 11–*cis* retinal dentro de la molécula del pigmento visual, que se denomina rodopsina, absorbe un fotón de luz y es isomerizado a la configuración all–*trans*, con lo cual se activa la cascada de fototransducción. La rodopsina es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) que consiste en siete hélices que se extienden por la membrana y que están interconectadas por bucles extracelulares y citoplásmicos. Cuando la forma all–*trans* del retinoide aún está unida de manera

covalente con la molécula de pigmento, el pigmento se denomina metarodopsina, la cual existe en diferentes formas (por ejemplo, metarodopsina I y metarodopsina II). El all–*trans* retinoide luego es hidrolizado, y el pigmento visual está en forma de la apoproteína, opsina, que también se denomina apo–rodopsina en el arte y en la presente. Este all–*trans* retinoide es transportado o acompañado fuera de la célula fotorreceptora y a través del espacio extracelular hasta las células del RPE, donde el retinoide se convierte en el 11–cis isómero. Se cree que el movimiento de los retinoides entre el RPE y las células fotorreceptoras se logra mediante diferentes polipéptidos acompañantes en cada uno de los tipos celulares. Véase Lamb *et al.*, *Progress in Retinal and Eye Research* 23:307–80 (2004).

[00324] En condiciones de luz, la rodopsina pasa continuamente por las tres formas: rodopsina, metarrodopsina y apo–rodopsina. Cuando la mayor parte del pigmento visual está en forma de rodopsina (es decir, unido a 11–*cis* retinal), la célula fotorreceptora de bastón está en estado de "adaptación a la oscuridad". Cuando el pigmento visual está predominantemente en forma de metarrodopsina (es decir, unido a all–*trans*–retinal), el estado de la célula fotorreceptora se denomina de "adaptación a la luz", y cuando el pigmento visual es apo–rodopsina (u opsina) y ya no tiene cromóforo unido, el estado de la célula fotorreceptora se denomina "carencia de rodopsina". Cada uno de los tres estados de la célula fotorreceptora tiene distintos requisitos de energía, y se consumen diferentes niveles de ATP y oxígeno. En el estado de adaptación a la oscuridad, la rodopsina no tiene efecto regulatorio sobre los canales catiónicos, los cuales están abiertos, lo cual resulta en un influjo de cationes (Na^+ / K^+ y Ca^{2+}). Para mantener el nivel adecuado de estos

cationes en la célula durante el estado de oscuridad, las células fotorreceptoras transportan activamente los cationes fuera de la célula mediante bombas dependientes de ATP. De este modo, el mantenimiento de esta "corriente de oscuridad" requiere una gran cantidad de energía, lo cual causa una gran demanda metabólica. En el estado de adaptación a la luz, la metarrodopsina desencadena un proceso de cascada enzimática que causa la hidrólisis de GMP, la cual, a su vez, cierra los canales específicos de los cationes en la membrana de la célula fotorreceptora. En el estado de carencia de rodopsina, el cromóforo es hidrolizado a partir de metarrodopsina para formar la apoproteína, opsina (apo–rodopsina), la cual regula parcialmente los canales catiónicos de modo tal que las células fotorreceptoras de bastón exhiben una corriente atenuada en comparación con el fotorreceptor en el estado de adaptación a la oscuridad, lo cual resulta en una moderada demanda metabólica.

[00325] En condiciones de luz normal, la incidencia de los fotorreceptores de bastón en el estado de adaptación a la oscuridad es baja, en general del 2% o menor, y las células se encuentran principalmente en estado de adaptación a la luz o de carencia de rodopsina, lo cual en general resulta en una demanda metabólica relativamente baja en comparación con las células en estado de adaptación a la oscuridad. A la noche, sin embargo, la incidencia relativa del estado de adaptación a la oscuridad de los fotorreceptores aumenta en gran medida, debido a la ausencia de adaptación a la luz y a la continua operación del ciclo visual de "oscuridad" en las células del RPE, lo cual vuelve a suministrar 11–*cis*–retinal a las células fotorreceptoras de bastón. Este cambio a la adaptación a la oscuridad del fotorreceptor de bastón causa un aumento en la demanda metabólica (es decir, mayor consumo de ATP y oxígeno), lo cual conduce

en última instancia a la hipoxia retinal y a la posterior iniciación de la angiogénesis. La mayoría de los ataques isquémicos a la retina por ende se produce en la oscuridad, por ejemplo, por la noche durante el sueño.

[00326] Sin desear quedar limitado por ninguna teoría, la intervención terapéutica durante el ciclo visual de "oscuridad" puede prevenir la hipoxia retinal y la neovascularización que son causadas por una alta actividad metabólica en la célula fotorreceptora de bastón adaptada a la oscuridad. Meramente a modo de ejemplo, la alteración del ciclo visual de "oscuridad" mediante la administración de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, que es un inhibidor de isomerasa, rodopsina (es decir, unido a 11–*cis*–retinal) puede reducirse o anularse, lo cual previene o inhibe la adaptación a la oscuridad de los fotorreceptores de bastón. Esto a su vez puede reducir la demanda metabólica retinal, atenuando el riesgo nocturno de isquemia y neovascularización retinal, y de esta forma inhibiendo o retardando la degeneración retinal.

[00327] En una forma de realización, al menos uno de los compuestos descritos en la presente (es decir, un compuesto que tiene la estructura que se ilustra en la Fórmula (I) y sus subestructuras descritas en la presente) que, por ejemplo, bloque, reduce, inhibe o de algún modo atenúa la actividad catalítica de una isomerasa del ciclo visual de manera estadística o biológicamente significativa, pueden prevenir, inhibir o retardar la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se inhibe (es decir, se reduce, se anula, se previene, se retarda la progresión o se disminuye de manera estadística o biológicamente significativa) la degeneración de células retinales (o se mejora la supervivencia de las células retinales) de la retina del ojo. En otra forma de realización, los compuestos derivados de amina pueden prevenir

o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se reduce la isquemia (es decir, se disminuye, se previene, se inhibe, de retarda la progresión de la isquemia de manera estadística o biológicamente significativa). En incluso otra forma de realización, cualquiera de los compuestos derivados de amina descritos en la presente puede prevenir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se inhibe la neovascularización en la retina del ojo. Por consiguiente, en la presente se proporcionan métodos para inhibir la degeneración de células retinales, para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto, y para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, en donde los métodos comprenden administrar al menos un compuesto derivado de amina descrito en la presente, en condiciones y en un momento suficientes para prevenir, inhibir o retardar la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón. Estos métodos y composiciones son por lo tanto útiles para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, que incluye, aunque no a modo de limitación, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía por premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica.

[00328] Los compuestos derivados de amina descritos en la presente (es decir, un compuesto derivado de amina como se describe en detalle en la presente, incluido un compuesto que tiene la estructura que se ilustra en la Fórmula (I), y sus subestructuras, y los compuestos derivados de amina específicos descritos en la presente) pueden prevenir (es decir, retardar, demorar, inhibir o disminuir) la recuperación del cromóforo de pigmento visual, lo cual puede prevenir o inhibir o retardar la formación de retinales y puede incrementar el nivel de retinil ésteres, lo cual perturba el ciclo visual,

inhibiendo la regeneración de rodopsina, y lo cual previene, retarda, demora o inhibe la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón. En ciertas formas de realización, cuando se previene la adaptación a la oscuridad de células fotorreceptoras de bastón en presencia del compuesto, la adaptación a la oscuridad se previene sustancialmente, y la cantidad o el porcentaje de células fotorreceptoras de bastón que se tornan carentes de rodopsina o adaptadas a la luz aumenta en comparación con la cantidad o el porcentaje de células que se tornan carentes de rodopsina o adaptadas a la luz en ausencia del agente. Por ende, en ciertas formas de realización, cuando se previene la adaptación a la oscuridad de células fotorreceptoras de bastón (es decir, se previene sustancialmente), solamente al menos el 2% de las células fotorreceptoras de bastón están adaptadas a la oscuridad, un nivel similar al porcentaje o la cantidad de células que se encuentran en estado de adaptación a la oscuridad en condiciones normales de luz. En otras formas de realización, al menos 5–10%, 10–20%, 20–30%, 30–40%, 40–50%, 50–60% o 60–70% de las células fotorreceptoras de bastón están adaptadas a la oscuridad luego de la administración de un agente. En otras formas de realización, el compuesto actúa para demorar la adaptación a la oscuridad y, en presencia del compuesto, la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastón se puede demorar 30 minutos, una hora, dos horas, tres horas o cuatro horas en comparación con la adaptación a la oscuridad de los fotorreceptores de bastón en ausencia del compuesto. Por el contrario, cuando se administra un compuesto derivado de amina de modo tal que el compuesto efectivamente inhibe la isomerización del sustrato en condiciones de adaptación a la luz, el compuesto se administra de modo tal de minimizar el porcentaje de células fotorreceptoras de

bastón que se adaptan a la oscuridad, por ejemplo, sólo el 2%, 5%, 10%, 20% o 25% de los fotorreceptores de bastón están adaptados a la oscuridad (véase, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2006/0069078; la solicitud de patente Nº PCT/US2007/002330).

[00329] En la retina, en presencia de al menos un compuesto derivado de amina, se puede inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón, o se puede reducir la velocidad de regeneración (es decir, inhibir, reducir o disminuir de manera estadística o biológicamente significativa), al menos en parte, previniendo la formación de retinales, reduciendo el nivel de retinales y/o aumentando el nivel de retinil ésteres. Para determinar el nivel de regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón, se puede determinar el nivel de regeneración de rodopsina (el cual se puede denominar primer nivel) antes de permitir el contacto entre el compuesto y la retina (es decir, antes de administrar el agente). Luego de un tiempo suficiente para que el compuesto y la retina y las células de la retina interactúen (es decir, tras la administración del compuesto), se puede determinar el nivel de regeneración de rodopsina (el cual se puede denominar segundo nivel). Una disminución en el segundo nivel en comparación con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de rodopsina. El nivel de generación de rodopsina se puede determinar luego de cada dosis o después de una cantidad de dosis, y puede continuar durante todo el régimen terapéutico para caracterizar el efecto del agente sobre la regeneración de rodopsina.

[00330] En ciertas formas de realización, el sujeto que necesita los tratamientos descritos en la presente puede padecer una enfermedad o

trastorno que resulta en o causa el deterioro de la capacidad de los fotorreceptores de bastón para regenerar rodopsina en la retina. A modo de ejemplo, la inhibición de la regeneración de rodopsina (o la reducción de la velocidad de regeneración de rodopsina) puede ser sintomática en pacientes con diabetes. Además de determinar el nivel de regeneración de rodopsina en el sujeto que tiene diabetes antes y después de la administración de un compuesto derivado de amina descrito en la presente, también se puede caracterizar el efecto del compuesto comparando la inhibición de la regeneración de rodopsina en un primer sujeto (o un primer grupo o pluralidad de sujetos) a quien se le administra el compuesto, con un segundo sujeto (o un segundo grupo o pluralidad de sujetos) que tiene diabetes pero que no recibe el agente.

[00331] En otra forma de realización, se proporciona un método para prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón (o una pluralidad de células fotorreceptoras de bastón) en la retina, que comprende poner en contacto la retina con al menos uno de los compuestos derivados de amina descritos en la presente (es decir, un compuesto como se describe en detalle en la presente, incluido un compuesto que tiene la estructura que se ilustra en la Fórmula (I), y sus subestructuras, y los compuestos derivados de amina específicos descritos en la presente), en condiciones y en un momento suficientes para permitir la interacción entre el agente y una isomerasa presente en la célula retinal (tal como una célula del RPE). Se puede determinar un primer nivel de 11–*cis*–retinal en la célula fotorreceptora de bastón en presencia del compuesto y compararse con un segundo nivel de 11–*cis*–retinal en la célula fotorreceptora de bastón en ausencia del compuesto. La prevención o la inhibición de la adaptación a la oscuridad de la célula fotorreceptora de

bastón se indica cuando el primer nivel de 11–*cis*–retinal es menor que el segundo nivel de 11–*cis*–retinal.

[00332] La inhibición de la regeneración de rodopsina también puede incluir aumentar el nivel de 11–*cis*–retinil ésteres presentes en la célula del RPE en presencia del compuesto en comparación con el nivel de 11–*cis*–retinil ésteres presentes en la célula del RPE en ausencia del compuesto (es decir, antes de la administración del agente). Se puede usar una técnica de imagen de dos fotones para visualizar y analizar las estructuras de retinosomas en el RPE, estructuras que, según se cree, almacenan retinil ésteres (véase, por ejemplo, Imanishi *et al.*, *J. Cell Biol.* 164:373–83 (2004), Epub, 26 de enero de 2004). Se puede determinar un primer nivel de retinil ésteres antes de la administración del compuesto, y se puede determinar un segundo nivel de retinil ésteres luego de la administración de una primera dosis o cualquier dosis posterior, en donde un incremento en el segundo nivel en comparación con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de rodopsina.

[00333] Los retinil ésteres se pueden analizar por HPLC de gradiente de acuerdo con los métodos empleados en el arte (véase, por ejemplo, Mata *et al.*, *Neuron* 36:69–80 (2002); Trevino *et al. J. Exp. Biol.* 208:4151–57 (2005)). Para medir 11–*cis* y all–*trans* retinales, los retinoides se pueden extraer mediante un método de formaldehído (véase, por ejemplo, Suzuki *et al.*, *Vis. Res.* 28:1061–70 (1988); Okajima y Pepperberg, *Exp. Eye Res.* 65:331–40 (1997)) o mediante un método de hidroxilamina (véase, por ejemplo, Groenendijk *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta.* 617:430–38 (1980)) antes del análisis por HPLC isocrática (véase, por ejemplo, Trevino *et al.*, *supra*). Los retinoides se pueden monitorear espectrofotoméricamente (véase, por ejemplo, Maeda *et al.*, *J. Neurochem.* 85:944–956 (2003); Van

Hooser *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277:19173–82 (2002)).

[00334] En otra forma de realización de los métodos descritos en la presente para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, para inhibir la degeneración de células retinales (o mejorar la supervivencia de las células retinales), para inhibir la neovascularización y para reducir la isquemia en la retina, previniendo o inhibiendo la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón en la retina, comprende aumentar el nivel de apo–rodopsina (también denominada opsina) en la célula fotorreceptora. El nivel total del pigmento visual se aproxima a la suma de rodopsina y apo–rodopsina, y el nivel total permanece constante. Por lo tanto, la prevención, demora o inhibición de la adaptación a la oscuridad de la célula fotorreceptora de bastón puede alterar la relación de apo–rodopsina a rodopsina. En formas de realización particulares, la prevención, demora o inhibición de la adaptación a la oscuridad mediante la administración de un compuesto derivado de amina descrito en la presente puede aumentar la relación del nivel de apo–rodopsina al nivel de rodopsina en comparación con la relación en ausencia del agente (por ejemplo, antes de la administración del agente). Un aumento en la relación (es decir, un aumento estadística o biológicamente significativo) de apo–rodopsina a rodopsina indica que aumenta el porcentaje o la cantidad de células fotorreceptoras de bastón que están carentes de rodopsina y que disminuye el porcentaje o la cantidad de células fotorreceptoras de bastón que están adaptadas a la oscuridad. La relación de apo–rodopsina a rodopsina se puede determinar durante todo el transcurso de la terapia para monitorear el efecto del agente.

[00335] La determinación o la caracterización de la capacidad del compuesto para prevenir, demorar o inhibir la adaptación a la oscuridad de

una célula fotorreceptora de bastón se puede establecer en estudios con modelos animales. El nivel de rodopsina y la relación de apo–rodopsina a rodopsina se pueden determinar antes de la administración (lo que se puede denominar primer nivel o primera relación, respectivamente) del agente y luego tras la administración de una primera dosis o cualquier dosis posterior del agente (lo que se puede denominar segundo nivel o segunda relación, respectivamente) para determinar y demostrar que el nivel de apo–rodopsina es mayor que el nivel de apo–rodopsina en la retina de animales que no recibieron el agente. El nivel de rodopsina en las células fotorreceptoras de bastón se puede determinar de acuerdo con los métodos empleados en el arte y suministrados en la presente (véase, por ejemplo, Yan *et al. J. Biol. Chem.* 279:48189–96 (2004)).

[00336] Un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser un humano o puede ser un primate no humano u otro animal (es decir, un uso veterinario), quien ha desarrollado síntomas de una enfermedad o trastorno oftálmico o que está en riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno oftálmico. Los ejemplos de primates no humanos y otros animales incluyen, aunque no a modo de limitación, animales de granja, mascotas y animales de zoológico (por ejemplo, caballos, vacas, búfalos, llamas, chivos, conejos, gatos, perros, chimpancés, orangutanes, gorilas, monos, elefantes, osos, grandes felinos, etc.).

[00337] En la presente también se proporcionan métodos para inhibir (reducir, demorar, prevenir) la degeneración y mejorar la supervivencia de las células neuronales retinales (o prolongar la viabilidad celular), que comprenden administrar a un sujeto una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina descrito en detalle en la presente, que incluye un compuesto que tiene

cualquiera de las estructuras ilustradas en la Fórmula (I) y sus subestructuras, y los compuestos derivados de amina específicos mencionados en la presente. Las células neuronales retinales incluyen células fotorreceptoras, células bipolares, células horizontales, células ganglionales y células amacrinas. En otra forma de realización, se proporcionan métodos para mejorar la supervivencia o inhibir la degeneración de una célula retinal madura, tal como una célula del RPE o una célula glial de Müller. En otras formas de realización, se proporciona un método para prevenir o inhibir la degeneración de fotorreceptores en el ojo del sujeto. Un método que previene o inhibe la degeneración de fotorreceptores puede incluir un método para restaurar la función fotorreceptora en el ojo del sujeto. Dichos métodos comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto derivado de amina como se describe en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable (es decir, un excipiente o vehículo). Más específicamente, estos métodos comprenden administrar a un sujeto un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina descrito en la presente, incluido un compuesto que tiene cualquiera de las estructuras ilustradas en la Fórmula (I) o sus subestructuras descritas en la presente. Sin desear quedar limitados por ninguna teoría, los compuestos descritos en la presente pueden inhibir una etapa de isomerización del ciclo retinoide (es decir, el ciclo visual) y/o pueden demorar el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide en el ojo.

[00338] La enfermedad oftálmica puede resultar, al menos en parte, de la acumulación de pigmentos de lipofuscina y/o de la acumulación de *N*–retiniliden–*N*–retiniletanolamina (A2E) en el ojo. Por lo tanto, en ciertas formas de realización, se proporcionan métodos para inhibir o prevenir la

acumulación de pigmentos de lipofuscina y/o A2E en el ojo del sujeto. Estos métodos comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina como se describe en detalle en la presente, incluido un compuesto que tiene la estructura que se ilustra en la Fórmula (I) o sus subestructuras.

[00339] Se puede administrar un compuesto derivado de amina a un sujeto que tiene exceso de un retinoide en el ojo (por ejemplo, un exceso de 11–*cis*–retinol o 11–*cis*–retinal), un exceso de productos de desecho o intermediarios de retinoides en el reciclado del all–*trans*–retinal, o similares. Se pueden emplear los métodos descritos en la presente y practicados en el arte para determinar si el nivel de uno o varios retinoides endógenos en un sujeto está alterado (aumentado o disminuido de manera estadísticamente significativa o biológicamente significativa) durante o después de la administración de cualquiera de los compuestos descritos en la presente. La rodopsina, que está compuesta por la proteína opsina y retinal (una forma de la vitamina A), se localiza en la membrana de las células fotorreceptoras de la retina del ojo y cataliza el único paso sensible a la luz de la visión. El cromóforo de 11–cis–retinal se ubica en un bolsillo de la proteína y es isomerizado a all–trans retinal cuando se absorbe luz. La isomerización de retinal conduce a un cambio de la forma de la rodopsina, lo cual desencadena una cascada de reacciones que llevan a un impulso nervioso que es transmitido al cerebro por el nervio óptico.

[00340] Los métodos para determinar los niveles de retinoide endógeno en el ojo de un vertebrado, y un exceso o deficiencia de dichos retinoides, se revelan, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2005/0159662 (cuya revelación se incorpora a la

presente por referencia en su totalidad). Otros métodos para determinar los niveles de retinoide endógeno en un sujeto, que son útiles para determinar si los niveles de dichos retinoides están por sobre el rango normal, incluyen por ejemplo, el análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) de retinoides en una muestra biológica de un sujeto. Por ejemplo, los niveles de retinoides se pueden determinar en una muestra biológica que es una muestra de sangre (la cual incluye suero o plasma) de un sujeto. Una muestra biológica también puede incluir fluido vítreos, humor acuoso, fluido intraocular, fluido subretinal o lágrimas.

[00341] Por ejemplo, se puede obtener una muestra de sangre de un sujeto, y se pueden separar diferentes compuestos retinoides y niveles de uno o varios de los compuestos retinoides en la muestra, y se los puede analizar por cromatografía líquida de alta presión en fase normal (HPLC) (por ejemplo, con un HP1100 HPLC y una columna Beckman, Ultrasphere–Si, de 4,6 mm x 250 mm, usando 10% de acetato de etilo/90% de hexano a una velocidad de flujo de 1,4 ml/minuto). Los retinoides se pueden detectar, por ejemplo, a 325 nm usando un detector de disposición de diodos y software HP Chemstation A.03.03. Se puede determinar un exceso en los retinoides, por ejemplo, por comparación del perfil de retinoides (es decir, cualitativa, por ejemplo, la identidad de compuestos específicos, y cuantitativa, por ejemplo, el nivel de cada compuesto específico) en la muestra, con una muestra de un sujeto normal. Los especialistas en el arte están familiarizados con tales ensayos y técnicas, y comprenderán rápidamente que se incluyen los controles apropiados.

[00342] Según se usa en la presente, los mayores o excesivos niveles de retinoides endógenos, tales como 11–*cis*–retinol o 11–*cis*–retinal, se refieren a niveles de retinoides endógenos mayores que aquellos hallados

en el ojo sano de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto derivado de amina puede reducir o eliminar el requisito de retinoide endógeno. En ciertas formas de realización, el nivel de retinoide endógeno se puede comparar antes y después de administrar una o varias dosis de un compuesto derivado de amina a un sujeto, a fin de determinar el efecto del compuesto sobre el nivel de retinoides endógenos en el sujeto.

[00343] En otra forma de realización, los métodos descritos en la presente para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, para inhibir la neovascularización, y para reducir la isquemia en la retina comprenden la administración de al menos uno de los compuestos derivados de amina descritos en la presente, con lo cual se efectúa una disminución de la demanda metabólica, lo cual incluye efectuar una reducción del consumo de ATP y del consumo de oxígeno en las células fotorreceptoras de bastón. Como se describe en la presente, el consumo de ATP y de oxígeno en una célula fotorreceptora de bastón adaptada a la oscuridad es mayor que en una célula fotorreceptora de bastón que está adaptada a la luz o es carente de rodopsina; de este modo, el uso de los compuestos en los métodos descritos en la presente puede reducir el consumo de ATP en las células fotorreceptoras de bastón, cuya adaptación a la oscuridad se previene, se inhibe o se demora en comparación con las células fotorreceptoras de bastón que están adaptadas a la oscuridad (tales como las células antes de la administración o el contacto con el compuesto, o las células que nunca han sido expuestas al compuesto).

[00344] Los métodos descritos en la presente que pueden prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón pueden por lo tanto reducir la hipoxia (es decir, reducir de manera estadística o

biológicamente significativa) en la retina. Por ejemplo, se puede determinar el nivel de hipoxia (un primer nivel) antes de iniciar el régimen de tratamiento, es decir, antes de la primera dosis del compuesto (o de una composición, como se describe en la presente, que comprende el compuesto). Se puede determinar el nivel de hipoxia (por ejemplo, un segundo nivel) luego de la primera dosis y/o luego de una segunda dosis o una dosis posterior, a fin de monitorear y caracterizar la hipoxia durante todo el régimen de tratamiento. Una disminución (reducción) del segundo nivel de hipoxia (o cualquier nivel posterior) en comparación con el nivel de hipoxia antes de la administración inicial indica que el compuesto y el régimen de tratamiento previenen la adaptación a la oscuridad de la células fotorreceptoras de bastón y puede usarse para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos. El consumo de oxígeno, la oxigenación de la retina, y/o la hipoxia en la retina se pueden determinar usando métodos practicados en el arte. Por ejemplo, la oxigenación de la retina se puede determinar midiendo la fluorescencia de flavoproteínas en la retina (véase, por ejemplo, la patente estadounidense Nº 4.569.354). Otro método ilustrativo es la oximetría retinal, que mide la saturación de oxígeno en sangre en los grandes vasos de la retina cerca del disco óptico. Tales métodos se pueden usar para identificar y determinar el grado de hipoxia retinal antes de poder detectar cambios en la arquitectura de los vasos retinales.

[00345] Una muestra biológica puede ser una muestra de sangre (de la cual se puede preparar suero o plasma), muestra para biopsia, fluidos corporales (por ejemplo, fluido vítreo, humor acuoso, fluido intraocular, fluido subretinal o lágrimas), explante de tejidos, cultivo de órganos, o cualquier otra preparación tisular o celular de un sujeto o una fuente

biológica. Una muestra puede además referirse a una preparación tisular o celular en la cual se ha interrumpido la integridad morfológica o el estado físico, 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 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 línea celular adaptada para cultivo, que incluye, aunque no a modo de limitación, líneas celulares sometidas a ingeniería genética que pueden contener secuencias de ácido nucleico cromosómicamente integradas o episomales recombinantes, líneas celulares inmortalizadas o inmortalizables, líneas celulares híbridas somáticas, líneas celulares diferenciadas o diferenciables, líneas celulares transformadas y similares. Las células retinales maduras, incluidas las células neuronales retinales, células del RPE y células gliales de Müller, pueden estar presentes o aislarse a partir de una muestra biológica como se describe en la presente. Por ejemplo, la célula retinal madura se puede obtener a partir de un cultivo celular primario o a largo plazo, o puede esta presente o aislarse a partir de una muestra biológica obtenida de un sujeto (humano o animal no humano).

3. Células retinales

[00346] La retina es una delgada capa de tejido nervioso ubicada entre el cuerpo vítreo y la coroides en el ojo. Los principales componentes de la retina son la fóvea, la mácula y el disco óptico. La retina es mas gruesa cerca de las secciones posteriores y se vuelve más delgada cerca de la periferia. La mácula está ubicada en la retina posterior y contienen la fóvea y foveola. La foveola contiene el área de máxima densidad de conos y, así,

imparte la mayor agudeza visual en la retina. La foveola está contenida dentro de la fóvea, la cual está contenida dentro de la mácula.

[00347] La porción periférica de la retina incrementa el campo de visión. La retina periférica se extiende en posición anterior respecto del cuerpo ciliar y se divide en cuatro regiones: la periferia cercana (más posterior), la periferia media, la periferia lejana, y la ora serrata (más anterior). La ora serrata denota la terminación de la retina.

[00348] El término neurona (o célula nerviosa), según se entiende en el arte y se usa en la presente, denota una célula que surge de los precursores de células neuroepiteliales. Las neuronas maduras (es decir, las células completamente diferenciadas) exhiben varios marcadores antigénicos específicos. Las neuronas se pueden clasificar funcionalmente en cuatro grupos: (1) neuronas aferentes (o neuronas sensoriales) que transmiten información al cerebro para la percepción consciente y la coordinación motriz; (2) neuronas motoras que transmiten órdenes a los músculos y las glándulas; (3) interneuronas que son responsables de la red de circuitos locales; y (4) interneuronas de proyección que transmiten la información de una región del cerebro a otra región y por lo tanto tienen largos axones. Las interneuronas procesan la información dentro de subregiones específicas del cerebro y tienen axones relativamente más cortos. Una neurona generalmente tiene cuatro regiones definidas: el cuerpo celular (o soma); un axón; dendritas; y terminales presinápticas. Las dendritas sirven como entrada primaria de información de otras células neurales. El axón lleva las señales eléctricas que se inician en el cuerpo celular a otras neuronas o a órganos efectores. En las terminales presinápticas, la neurona transmite información a otra célula (la célula post–sináptica), la cual puede ser otra neurona, una célula muscular o una célula secretora.

[00349] La retina está compuesta por varios tipos de células neuronales. Como se describe en la presente, los tipos de células neuronales retinales que se pueden cultivar *in vitro* mediante este método incluyen células fotorreceptoras, células ganglionales e interneuronas tales como células bipolares, células horizontales y células amacrinas. Los fotorreceptores son células neurales especializadas reactivas a la luz y comprenden dos clases principales: bastones y conos. Los bastones están involucrados en la visión escotópica o de poca luz, mientras que la visión fotópica o de luz intensa se origina en los conos. Muchas de las enfermedades neurodegenerativas, tales como AMD, que resultan en ceguera afectan los fotorreceptores.

[00350] Extendiéndose desde el cuerpo celular, los fotorreceptores tienen dos regiones morfológicamente distintas: el segmento interior y el exterior. El segmento exterior se ubica bien lejos del cuerpo de la célula fotorreceptora y contiene discos que convierten la energía luminosa entrante en impulsos eléctricos (fototransducción). El segmento exterior está unido al segmento interior con un cilio muy pequeño y frágil. El tamaño y la forma de los segmentos exteriores puede variar entre bastones y conos, y depende 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). W. B. Saunders; Filadelfia, PA (1971)); *Eye and Orbit*, 8º Ed., Bron *et al.*, (Chapman y Hall, 1997).

[00351] Las células ganglionales son neuronas de salida que transmiten información desde las interneuronas retinales (que incluyen células horizontales, células bipolares, células amacrinas) al cerebro. Las células bipolares se denominan de acuerdo con su morfología, y reciben información entrante desde los fotorreceptores, se conectan con las células amacrinas y envían información saliente en forma radial a las células

ganglionales. Las células amacrinas tienen procesos paralelos al plano de la retina y tienen una salida de información típicamente inhibitoria a las células ganglionales. Las células amacrinas a menudo se subclasifican por neurotransmisor o neuromodulador o péptido (tal como calretinina o calbindina) e interactúan entre sí, con las células bipolares y con los fotorreceptores. Las células bipolares son interneuronas retinales que se denominan de acuerdo con su morfología; las células bipolares reciben información entrante desde los fotorreceptores y envían la información entrante a las células ganglionales. Las células horizontales modulan y transforman la información visual de grandes cantidades de fotorreceptores y tienen una integración horizontal (mientras que las células bipolares transmiten la información de manera radial a través de la retina).

[00352] Puede haber otras células retinales presentes en los cultivos de células retinales descritos en la presente e incluyen células gliales, tales como células gliales de Müller y células epiteliales del pigmento retinal (RPE). Las células gliales rodean los cuerpos y los axones de las células nerviosas. Las células gliales no transmiten impulsos eléctricos, pero contribuyen al mantenimiento de la función cerebral normal. Las células gliales de Müller, el tipo predominante de célula glial dentro de la retina, proporcionan el apoyo estructural de la retina y participan del metabolismo de la retina (por ejemplo, contribuyen a la regulación de concentraciones iónicas, la degradación de neurotransmisores y eliminan ciertos metabolitos (véase, por ejemplo, Kljavin *et al.*, *J. Neurosci.* 11:2985 (1991))). Las fibras de Müller (también conocidas como fibras sustentaculares de la retina) son células neurogliales sustentaculares de la retina que corren a través del espesor de la retina desde la membrana limitante interna hasta las bases de los bastones y conos, donde forman una fila de complejos de

intersección.

[00353] Las células epiteliales del pigmento retinal (RPE) forman la capa más externa de la retina, separada de las coroides enriquecidas por vasos sanguíneos por la membrana de Bruch. Las células RPE son un tipo de célula epitelial fagocítica, con algunas funciones tipo macrófago, que se ubica inmediatamente debajo de los fotorreceptores retinales. La superficie dorsal de la célula RPE está estrechamente ubicada contra los extremos de los bastones y, a medida que se extienden discos desde el segmento externo de los bastones, son internalizados y digeridos por las células RPE. Se producen procesos similares con el disco de los conos. Las células RPE también producen, almacenan y transportan una variedad de factores que contribuyen a la función normal y la supervivencia de los fotorreceptores. Otra función de las células RPE es reciclar la vitamina A a medida que se mueve entre los fotorreceptores y el RPE durante la adaptación a la luz y la oscuridad en el proceso conocido como ciclo visual.

[00354] En la presente se describe un ejemplo de sistema de cultivo celular *in vitro* a largo plazo que permite y promueve la supervivencia en el cultivo de células retinales maduras, incluidas las neuronas retinales, durante al menos 2–4 semanas, más de 2 meses o durante hasta 6 meses. El sistema de cultivo celular se puede usar para identificar y caracterizar los compuestos derivados de amina que son útiles en los métodos descritos en la presente para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno oftálmico o para prevenir o inhibir la acumulación en el ojo de lipofuscina(s) y/o A2E. Las células retinales se aíslan de tejido no embrionario y no tumorigénico, y no han sido inmortalizadas por ningún método tal como, por ejemplo, transformación o infección con un virus oncogénico. El sistema de cultivo celular comprende todos los principales tipos de célula neuronal retinal

(fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrinas y células ganglionales), y además puede incluir otras células retinales maduras, tales como células epiteliales del pigmento retinal y células gliales de Müller.

[00355] Por ejemplo, se puede obtener una muestra de sangre de un sujeto, y diferentes compuestos retinoides y los niveles de uno o varios de los compuestos retinoides en la muestra se pueden separar y analizar por cromatografía líquida de alta presión en fase normal (HPLC) (por ejemplo, con un HP1100 HPLC y una columna Beckman, Ultrasphere–Si, de 4,6 mm x 250 mm, usando 10% de acetato de etilo/90% de hexano, a una velocidad de flujo de 1,4 ml/minuto). Los retinoides se pueden detectar, por ejemplo, a 325 nm usando un detector de disposición de diodos y software HP Chemstation A.03.03. Se puede determinar un exceso en los retinoides, por ejemplo, por comparación del perfil de retinoides (es decir, cualitativa, por ejemplo, la identidad de compuestos específicos, y cuantitativa, por ejemplo, el nivel de cada compuesto específico) en la muestra, con una muestra de un sujeto normal. Los especialistas en el arte están familiarizados con tales ensayos y técnicas, y comprenderán rápidamente que se incluyen los controles apropiados.

[00356] Según se usa en la presente, los mayores o excesivos niveles de retinoides endógenos, tales como 11–*cis*–retinol o 11–*cis*–retinal, se refieren a niveles de retinoides endógenos mayores que aquellos hallados en el ojo sano de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto derivado de amina puede reducir o eliminar el requisito de retinoide endógeno.

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

[00357] En una forma de realización, se proporcionan métodos para usar los compuestos descritos en la presente para mejorar o prolongar la supervivencia de las células retinales, que incluye la supervivencia de las células neuronales retinales y a supervivencia de las células RPE. También se proporciona en la presente métodos para inhibir o prevenir la degeneración de una célula retinal, que incluye una célula neuronal retinal (por ejemplo, una célula fotorreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal, una célula bipolar y una célula ganglional) y otras células retinales maduras, tales como células epiteliales del pigmento retinal y células gliales de Müller, usando los compuestos descritos en la presente. Dichos métodos comprenden, en ciertas formas de realización, la administración de un compuesto derivado de amina como se describe en la presente. Dicho compuesto es útil para mejorar la supervivencia de las células retinales, que incluye la supervivencia de células fotorreceptoras y la supervivencia de células epiteliales del pigmento retinal, inhibiendo o demorando la degeneración de la célula retinal, y aumentando así la viabilidad de la célula retinal, lo cual puede causar la demora o la detención de la progresión de una enfermedad o trastorno oftálmico o lesión retinal, que se describen en la presente.

[00358] El efecto de un compuesto derivado de amina sobre la supervivencia de las células retinales (y/o la degeneración de las células retinales) se puede determinar usando modelos de cultivos celulares, modelos animales y otros métodos que se describen en la presente y son practicados por los especialistas en el arte. A modo de ejemplo y no de limitación, tales métodos y ensayos incluyen aquellos descritos en Oglivie *et al.*, *Exp. Neurol.* 161:675–856 (2000); patente estadounidense Nº 6.406.840; WO 01/81551; WO 98/12303; solicitud de patente estadounidense Nº

2002/0009713; WO 00/40699; patente estadounidense Nº 6.117.675; patente estadounidense Nº 5.736.516; WO 99/29279; WO 01/83714; WO 01/42784; patente estadounidense Nº 6.183.735; patente estadounidense Nº 6.090.624; WO 01/09327; patente estadounidense Nº 5.641.750; publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2004/0147019; y publicación de solicitud de patente estadounidense Nº 2005/0059148.

[00359] Los compuestos descritos en la presente que pueden ser útiles para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico (incluida una enfermedad o trastorno retinal) pueden inhibir, bloquear, anular o de algún modo interferir con una o varias etapas del ciclo visual (también denominado ciclo retinoide en la presente y en el arte). Sin desear quedar limitados por ninguna teoría particular, un compuesto derivado de amina puede inhibir o bloquear una etapa de isomerización del ciclo visual, por ejemplo, inhibiendo o bloqueando la actividad funcional de una *trans–cis* isomerasa del ciclo visual. Los compuestos descritos en la presente pueden inhibir, directa o indirectamente, la isomerización de all–*trans*–retinol a 11–*cis*–retinol. Los compuestos se pueden unir, o de alguna manera interactuar con, e inhibir la actividad de isomerasa de al menos una isomerasa en una célula retinal. Cualquiera de los compuestos descritos en la presente también pueden inhibir o reducir directa o indirectamente la actividad de una isomerasa que participa del ciclo visual. El compuesto puede bloquear o inhibir la capacidad de la isomerasa para unirse a uno o varios sustratos, que incluyen, aunque no a modo de limitación, un sustrato de all–*trans*–retinil éster o all–*trans*–retinol. Alternativa o adicionalmente, el compuesto se puede unir al sitio o región catalítica de la isomerasa, con lo cual se inhibe la capacidad de la enzima para catalizar la isomerización de al menos un sustrato. Sobre la base de los datos científicos recogidos hasta

la fecha, se cree que al menos una isomerasa que cataliza la isomerización de un sustrato durante el ciclo visual se ubica en el citoplasma de las células RPE. Como se analiza en la presente, aún no se ha dilucidado cada etapa, enzima, sustrato, intermediario y producto del ciclo visual. Aunque se sostiene la hipótesis de que un polipéptido llamado RPE65, que se ha hallado en el citoplasma y unido a la membrana en las células RPE, tiene actividad de isomerasa (y también se ha mencionado en el arte que posee actividad de isomerohidrolasa) (véase, por ejemplo, Moiseyev *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:12413–18 (2004); Chen *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:1177–84 (2006)), otros especialistas en el arte creen que el RPE65 actúa principalmente como acompañante de los all–trans–retinil ésteres (véase, por ejemplo, Lamb *et al. supra*).

[00360] Los ejemplos de métodos se describen en la presente y son practicados por los expertos en el arte para determinar el nivel de actividad enzimática de una ciclo visual isomerasa en presencia de cualquiera de los compuestos descritos en la presente. Un compuesto que disminuye la actividad de isomerasa puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico. En consecuencia, se proporcionan métodos en la presente para detectar la inhibición de la actividad de isomerasa que comprende poner en contacto (es decir, mezclar, combinar, o permitir de alguna manera que el compuesto y la isomerasa interactúen) una muestra biológica que comprende la isomerasa y un compuesto derivado de amina descrito en la presente y luego determinar el nivel de actividad enzimática de la isomerasa. Un experto en el arte apreciará que como control, se puede determinar el nivel de actividad de la isomerasa en ausencia de un compuesto o en presencia de un compuesto conocido no altera la actividad enzimática de la isomerasa y comparar con el nivel de actividad en

presencia del compuesto. Una disminución del nivel de actividad de isomerasa en presencia del compuesto comparado con el nivel de actividad de isomerasa en ausencia del compuesto indica que el compuesto puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, tal como degeneración macular relacionada con la edad o enfermedad de Stargardt. Una disminución del nivel de actividad de isomerasa en presencia del compuesto comparado con el nivel de actividad de isomerasa en ausencia del compuesto indica que el compuesto también puede ser útil en los métodos descritos en la presente para inhibir la o evitar la adaptación a la oscuridad, inhibir la neovascularización y reducir la hipoxia y en consecuencia útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, por ejemplo, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinianos, retinopatía por premadurez, o reperfusión por isquemia relacionada con lesión retinal.

[00361] La capacidad de un compuesto derivado de amina descrito en la presente para inhibir o evitar la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón por la inhibición de la regeneración de rodopsina se puede determinar por ensayos in vitro y/o en modelos animales in vivo. A modo de ejemplo, la inhibición de la regeneración se puede determinar en un modelo de ratón en el que se induce en forma química una enfermedad similar a diabetes o en un modelo de ratón diabético (véase, por ejemplo, Phipps et al., *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:3187–94 (2006); Ramsey *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:5116–24 (2006)). El nivel de rodopsina (un primer nivel) se puede determinar (por ejemplo, en forma espectrofotómetrica) en la retina de animales antes de la administración del agente y comparar con el nivel (un segundo nivel) de rodopsina medida en la retina de los animales después de la administración del agente. Una

disminución del segundo nivel de rodopsina comparado con el primer nivel de rodopsina indica que el agente inhibe la regeneración de rodopsina. Los controles apropiados y el diseño del estudio para determinar si se inhibe la regeneración de rodopsina en forma estadísticamente significativa o biológicamente significativa puede ser determinado e implementado fácilmente por los expertos en el arte.

[00362] Los métodos y técnicas para determinar o caracterizar el efecto de cualquiera de los compuestos descritos en la presente sobre la adaptación a la oscuridad y regeneración de rodopsina en las células fotorreceptoras de bastón en un mamífero, que incluyen un ser humano, se pueden realizar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente y practicados en el arte. Por ejemplo, la detección de un estímulo visual después de la exposición a la luz (es decir, fotoblanqueamiento) versus tiempo en la oscuridad se puede determinar antes de la administración de la primera dosis del compuesto y en un momento después de la primera dosis y/o cualquier dosis posterior. Un segundo método para determinar la prevención o inhibición de la adaptación a la oscuridad por las células fotorreceptoras de bastón incluye la medición de la amplitud de al menos uno, al menos dos, al menos tres, o más componentes del electrorretinograma, que incluyen, 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).

[00363] La inhibición de la regeneración de rodopsina por un compuesto derivado de amina descrito en la presente comprende reducir el nivel del cromóforo, 11–*cis*–retiniano, que se produce y presenta en la célula RPE y que en consecuencia reduce el nivel de 11–*cis*–retinal que está presente en la célula fotorreceptora. En consecuencia, el compuesto, cuando se le

permite ponerse en contacto con la retina en condiciones adecuadas y en un tiempo suficiente para evitar la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón e inhibir la regeneración de rodopsina en la célula fotorreceptora de bastón, efectúa una reducción del nivel de 11–*cis*–retinal in a célula fotorreceptora de bastón (es decir, una reducción estadísticamente significativa o biológicamente significativa). Es decir, el nivel de 11–cis retinal en una célula fotorreceptora de bastón es mayor antes de la administración del compuesto cuando se compara con el nivel de 11–*cis*–retinal en la célula fotorreceptora después de la primera y/o cualquier administración ulterior del compuesto. Un primer nivel de 11–*cis*–retinal se puede determinar antes de la administración del compuesto, y un segundo nivel de 11–*cis*–retinal se puede determinar después de una primera dosis o cualquier dosis ulterior para controlar el efecto del compuesto. Una disminución del segundo nivel comparado con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de rodopsina y de este modo inhibe o evita la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastón.

[00364] Un ejemplo de método para determinar o caracterizar la capacidad de un compuesto derivado de amina para reducir la hipoxia retinal incluye medir el nivel de oxigenación retinal, por ejemplo, por imágenes de resonancia magnética (MRI) para medir los cambios de la presión de oxígeno (véase, por ejemplo, Luan *et al.*, *Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:320–28 (2006)). Los métodos también están disponibles y se practican de rutina en el arte para determinar o caracterizar la capacidad de los compuestos descritos en la presente para inhibir la degeneración de una célula de la retina (véase, por ejemplo, Wenzel *et al.*, *Prog. Retin. Eye Res.* 24:275–306 (2005)).

[00365] Los modelos animales se pueden usar para caracterizar e identificar compuestos que se pueden usar para tratar enfermedades y trastornos de la retina. Un modelo animal recientemente desarrollado puede resultar útil para evaluar tratamientos para 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 ejemplos de modelos animales actualmente disponibles para evaluar un compuesto o cualquier molécula para usar en el tratamiento (incluso la prevención) de la progresión o desarrollo de una enfermedad o trastorno de la retina. Se pueden usar los modelos animales en los que el gen *ABCR,* que codifica un transportador del casete de unión al ATP localizado en los bordes de los discos del segmento fotorreceptor exterior, para evaluar el efecto de un compuesto. Las mutaciones del gen de ABCR se asocian con la enfermedad de Stargardt y las mutaciones heterócigas de ABCR se han asociado con AMD. Conforme a ello, se han generado animales con pérdida parcial o total de la función de ABCR y se pueden usar para caracterizar los compuestos derivados de amina 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); US 2003/0032078; patente estadounidense N.º 6.713.300). Otros modelos animales incluyen el uso de ratones transgénicos mutantes ELOVL4 para determinar la acumulación de lipofuscina, electrofisiología y degeneración del fotorreceptor, o prevención o inhibición de esta (véase, por ejemplo, Karan *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:4164–69 (2005)).

[00366] El efecto de cualquiera de los compuestos descritos en la presente se puede determinar en un modelo animal de retinopatía diabética, tal como se describe en Luan *et al.* o se puede determinar en un modelo

animal normal, en el que los animales se han adaptado a la luz u oscuridad en presencia y ausencia de cualquiera de los compuestos descritos en la presente. Otro ejemplo de método para determinar la capacidad del agente para reducir la hipoxia retinal mide la hipoxia retinal por el depósito de hidroxiprobe (véase, por ejemplo, de Gooyer *et al.* (*Invest. Oftalmol. Vis. Sci.* 47:5553–60 (2006)). Dicha técnica se puede realizar en un modelo animal usando un ratón deficiente Rho^{-}/Rho (véase de Gooyer *et al.*, *supra*) en el que al menos se administra un compuesto descrito en la presente al/los grupo(s) de los animales en presencia y ausencia de al menos un compuesto, o se puede realizar en animales salvajes normales en los que se administra al menos un compuesto descrito en la presente al/los grupo(s) de los animales en presencia y ausencia de al menos un compuesto. Otros modelos animales incluyen modelos para determinar la función del fotorreceptor, tales como modelos de rata que miden potenciales oscilatorios electrorretinográficos (ERG) (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)).

[00367] Un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad de isomerasa se puede llevar a cabo in vitro como se describe en la presente y en el arte (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 microsomales del epitelio del pigmento retiniano (RPE) aisladas de un animal (tal como, por ejemplo, bovino, porcino, humano) puede servir como fuente de la isomerasa. La capacidad de los

compuestos derivados de amina para inhibir la isomerasa también se puede determinar por un ensayo de isomerasa murina in vivo. Se sabe que una breve exposición del ojo a la luz intensa ("fotoblanqueamiento" del pigmento visual o simplemente "blanqueamiento") fotoisomeriza casi todo el 11–*cis*–retinal de la retina. La recuperación del 11–*cis*–retinal después del blanqueamiento se puede usar para estimar la actividad de la isomerasa *in vivo* (véase, por ejemplo, Maeda *et al.*, *J. Neurochem.* 85:944–956 (2003); Van Hooser *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277:19173–82, 2002). El registro electrorretinográfico (ERG) se puede realizar como se describió previamente (Haeseleer *et al.*, *Nat. Neurosci.* 7:1079–87 (2004); Sugitomo *et al.*, *J. Toxicol. Sci.* 22 Suppl 2:315–25 (1997); Keating *et al.*, *Documenta Oftalmologica* 100:77–92 (2000)). Véase 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).

[00368] Los métodos de cultivo celular, tales como el método descrito en la presente, son también útiles para determinar el efecto de un compuesto descrito en la presente sobre la supervivencia de la célula neuronal retinal. Los ejemplos de modelos de cultivo celular se describen en la presente y en detalle en la Publicación de solicitud de patente estadounidense No. US 2005–0059148 y Publicación de solicitud de patente estadounidense No. US2004–0147019 (que se incorporan como referencia en su totalidad), que son útiles para determinar la capacidad de un compuesto derivado de amina descrito en la presente para mejorar o prolongar la supervivencia de las células neuronales, en particular células neuronal retinales y de las células epiteliales el pigmento retiniano, e inhibir, evitar, lentificar, retardar la degeneración de un ojo, o la retina o sus células retinales, o el RPE, y

dichos compuestos son útiles para tratar enfermedades y trastornos oftálmicos.

[00369] El modelo de cultivo celular comprende un cultivo de largo plazo o extendido de células de la retina maduras, que incluyen células neuronales retinales (por ejemplo, células fotorreceptoras, células amadrinas, células ganglionales, células horizontales y células bipolares). El sistema de cultivo celular y los métodos para producir el sistema de cultivo celular proporciona un cultivo extendido de células fotorreceptoras. El sistema de cultivo celular también puede comprender células epiteliales del pigmento retiniano (RPE) y células gliales de Müller.

[00370] El sistema de cultivo de células retinales también pueden comprender un estresante celular. La aplicación o la presencia del estresante afecta las células retinales maduras, que incluyen las células neuronales retinales, in vitro, de que es útil para estudiar la patología de la enfermedad que se observa en una enfermedad o trastorno de la retina. El modelo de cultivo celular proporciona un sistema de cultivo de células neuronales in vitro que será útil para la identificación y análisis biológico de un compuesto derivado de amina que es adecuado para el tratamiento de enfermedades neurológicas o trastornos en general, y en particular para el tratamiento de enfermedades degenerativas oculares y cerebrales. La capacidad para mantener las principales células cultivadas in vitro provenientes del tejido retiniano maduro, que incluye las neuronas retinales durante un período extendido en presencia de un estresante permite el examen de las interacciones célula a célula, selección y análisis de los compuestos y materiales neuroactivos, uso de un sistema de cultivo celular controlado para las pruebas in vitro del SNC y oftálmicas, y análisis de los efectos de las células simples provenientes de una población de células

retinales compatibles.

[00371] El sistema de cultivo de células y el modelo de estrés de célula retinal comprende un cultivo de células retinales adultas, neuronas retinales y un tensionante de célula retinal que se pueden utilizar para detectar y clasificar un compuesto derivado de amina que puede inducir o estimular la regeneración de tejido del SNC que haya resultado dañado por una enfermedad. El sistema de cultivo de células proporciona un cultivo de células retinales adultas que es una combinación de células retinales neuronales adultas y células retinales no neuronales. El sistema de cultivo de células comprende todos los tipos de célula neuronal retinal principales (fotorreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrinas y células ganglionares), y pueden incluir también otras células retinales adultas tales como células del epitelio pigmentario de la retina y las células gliales de Müller. Al incorporar estos tipos diferentes de células al sistema de cultivo in vitro, el sistema se parece, en esencia, a un "órgano artificial" que es más similar al estado natural in vivo de la retina.

[00372] La viabilidad de uno o varios de los tipos de célula retinal adulta aisladas (recolectadas) del tejido retinal y fijadas para el cultivo de tejido se puede conservar por un período de tiempo extendido, por ejemplo, desde dos semanas hasta seis meses. La viabilidad de las células retinales se puede determinar de acuerdo con los métodos descritos en la presente y conocidos en el arte. Las células neuronales retinales, similares a las células neuronales en general, no están divididas en células in vivo de manera activa y, de tal manera, la división celular de las células neuronales retinales no indicaría necesariamente la viabilidad. Una ventaja del sistema de cultivo de células es la capacidad de cultivar células amacrinas, fotorreceptoras y neuronas con proyecciones ganglionares asociadas y

otras células retinales adultas por períodos de tiempo extensos, y proporcionar, por lo tanto, una oportunidad para determinar la eficacia de los compuestos derivado de amina descritos en la presente para el tratamiento de una enfermedad de la retina.

[00373] La fuente biológica de las células retinales o del tejido retinal puede ser un mamífero (por ejemplo, humano, primate no humano, ungulado, roedor, canino, porcino, bovino u otra fuente mamífera), aves o de otros géneros. Se puede utilizar las células retinales que incluyen las neuronales retinales de primates no humanos postnatales, cerdos postnatales o pollos postnatales, pero cualquier tejido retinal postnatal debe ser adecuado para el uso en este sistema de cultivo de células retinales.

[00374] En determinadas circunstancias, el sistema de cultivo de células retinales sin inclusión de células derivadas de tejido no retinal, o aisladas o purificadas de tejido no retinal puede ofrecer una supervivencia de células retinales sólida en el largo plazo. Tal sistema de cultivo de células comprende células aisladas únicamente de la retina del ojo y, por lo tanto, es esencialmente libre de los tipos de células de otras partes o regiones del ojo alejadas de la retina, tales como el cuerpo ciliar, el iris, la coroide y el vítreo. Otros métodos de cultivo de células incluyen el agregado de células no retinales, tales células del cuerpo ciliar o células madre (que pueden ser o no células madre retinales) o células gliales purificadas adicionales.

[00375] Los sistemas de cultivo in vitro de células retinales descritos en la presente pueden ser de utilidad como modelos retinales fisiológicos que se pueden utilizar para clasificar aspectos de la fisiología de la retina. Este modelo retinal fisiológico se puede utilizar también como modelo neurobiológico general más amplio. Se puede incluir un tensionante celular en el modelo de sistema de cultivo de células. Un tensionante celular es, tal

como se describe en la presente, un tensionante de célula retinal, que afecta de manera adversa o reduce la viabilidad de uno o varios de los diferentes tipos de células retinales, incluso los tipos de célula neuronal retinal, en el sistema de cultivo de células. El experto en el arte podrá apreciar y comprender de manera inmediata que, tal como se describe en la presente, las células retinales que exhiben viabilidad reducida significan que el lapso de supervivencia de una célula en el sistema de cultivo de células se reduce o disminuye (tiempo de vida disminuido) o que la célula retinal exhibe una disminución, una inhibición o un efecto adverso de una función biológica o bioquímica (por ejemplo, metabolismo disminuido o anormal; inicio de apoptosis; etc.) en comparación con una célula retinal cultivada en un sistema de células controlado de manera adecuada (por ejemplo, los sistemas de cultivos de células descritos en la presente en ausencia de la célula tensionante). La viabilidad reducida de una célula retinal puede estar indicada por la muerte celular, una alteración o un cambio en la estructura o la morfología de la célula, la inducción o progresión de la apoptosis, el inicio, el incremento o la aceleración de la neurodegeneración de la célula neuronal retinal (o lesión de la célula neuronal).

[00376] Los métodos y las técnicas para determinar la viabilidad de la célula se describen en detalle en la presente y son los métodos y técnicas con los cuales los expertos en el arte están familiarizados. Se puede utilizar estos métodos y técnicas para determinar la viabilidad de las células para controlar la salud y el estado de las células retinales en el sistema de cultivo de células y para determinar la capacidad de los compuestos derivados de amina descritos en la presente para alterar (de preferencia aumentar, prolongar, potenciar, mejorar) la viabilidad de la célula retinal o

del epitelio pigmentario de la retina o la supervivencia de la célula retinal.

[00377] El agregado de un tensionante celular al sistema de cultivo de células es de utilidad para determinar la capacidad de un compuesto derivado de amina para anular, inhibir, eliminar o disminuir el efecto del tensionante. El sistema de cultivo de células puede incluir una célula tensionante que es un químico (por ejemplo, A2E, humo de cigarrillo concentrado); biológico (por ejemplo, exposición a toxinas; amiloides beta; lipopolisacáridos); o no químicos, tales como un tensionante físico, un tensionante medioambiental, o una fuerza mecánica (por ejemplo, presión aumentada o exposición a la luz) (véase, por ejemplo, patente estadounidense Nº 2005-0059148).

[00378] El modelo de sistema de tensionante de célula retinal puede incluir también un tensionante celular tal como, aunque no a modo de limitación, un tensionante que puede ser un factor de riesgo en una enfermedad o trastorno o que puede contribuir al desarrollo o la progresión de una enfermedad o trastorno, que incluye, aunque no a modo de limitación, la luz de longitudes de onda e intensidades variables; A2E; exposición al humo de cigarrillo condensado; estrés oxidativo (por ejemplo, estrés relacionado con la presencia de la exposición a peróxido de hidrógeno, nitroprusiato, Zn++, o Fe++); presión aumentada (por ejemplo, presión atmosférica o presión hidrostática), glutamato o un agonista de glutamato (por ejemplo, *N*-metil-D-aspartato (NMDA); alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-proprionato (AMPA); ácido kaínico; ácido quiscuálico; ácido iboténico; ácido quinolínico; aspartato; trans-1-aminociclopentil-1,3-dicarboxilato (ACPD)); aminoácidos (por ejemplo, aspartato, L-cisteína; beta-N-metilamin-L-alanina); metales pesados (tales como plomo); diversas toxinas (por ejemplo, toxinas mitocondriales (por ejemplo, malonato, 3-

ácido nitropropriónico; rotenona, cianuro); MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6,-tetrahidropiridina), que metaboliza a su metabolito activo MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina) tóxico); 6-hidroxidopamina; alfa-sinucleína; activadores de la proteína quinasa C (por ejemplo, acetato de forbol miristato); estimulantes biogénicos amino (por ejemplo, metanfetamina, MDMA (3-4 metilendioximetanfetamina)); o una combinación de uno o varios tensionantes. Los tensionantes de la célula retinal útiles incluyen aquellos que simulan una enfermedad neurodegenerativa que afecta cualquiera de una o varias de las células retinales adultas descritas en la presente. Un modelo de enfermedad crónica es de importancia especial porque la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son crónicas. Por medio del uso de este sistema de cultivo de células in vitro, se pueden identificar los eventos iniciales del proceso de desarrollo de una enfermedad de largo plazo porque se tiene a disposición un período de tiempo prolongado para el análisis celular.

[00379] Un tensionante de célula retinal puede alterar (es decir, aumentar o disminuir de manera drástica y significativa) la viabilidad de las células retinales, de maneras tales como mediante la alteración de la supervivencia de las células retinales, que incluye las células neuronales retinales y las células de epitelio pigmentario de la retina, o mediante la alteración de la neurodegeneración de las células neuronales retinales o de las células del epitelio pigmentario de la retina. De preferencia, un tensionante de célula retinal afecta de manera adversa a una célula neuronal retinal o una célula del epitelio pigmentario de la retina de manera tal que la supervivencia de la célula neuronal retinal o de la célula del epitelio pigmentario de la retina se ve disminuida o afectada de manera adversa (es decir, se disminuye el período de tiempo durante el cual las

células son viables en presencia del tensionante) o se aumenta o incrementa la neurodegeneración (o la lesión de la célula neuronal) de la célula. El tensionante puede afectar a un solo tipo de célula retinal en el cultivo de células retinales o el tensionante puede afectar a dos, tres, cuatro o más de los diferentes tipos de células. Por ejemplo, un tensionante puede alterar la viabilidad y la supervivencia de células fotorreceptoras pero no afectar todos los otros tipos de células principales (por ejemplo, células ganglionares, células amacrinas, células horizontales, células bipolares, células del epitelio pigmentario de la retina y células gliales de Müller). Los tensionantes pueden acortar el tiempo de supervivencia de una célula retinal (in vivo o in vitro), incrementar la rapidez o la extensión de la neurodegeneración de la célula retinal o, de alguna otra manera, afectar de manera adversa la viabilidad, la morfología, la maduración o el tiempo de vida de una célula retinal.

[00380] El efecto de un tensionante celular (en presencia y en ausencia de un compuesto derivado de amina) sobre la viabilidad de las células retinales en el sistema de cultivo de células se puede determinar por medio de uno o varios tipos de células retinales diferentes. La determinación de la viabilidad de la célula puede incluir la evaluación continua de la estructura o la función de la célula retinal a intervalos por un período de tiempo o en un punto de tiempo en particular luego de haber preparado el cultivo de células retinales. La viabilidad o la supervivencia en el largo plazo de uno o varios tipos diferentes de células retinales o uno o varios tipos diferentes de célula neuronal retinal se pueden examinar de acuerdo con uno o varios parámetros bioquímicos o biológicos que son indicadores de una viabilidad reducida, tales como apoptosis o una disminución en la función metabólica, antes de la observación de una alteración morfológica o estructural.

[00381] +Un tensionante celular químico, biológico o físico puede reducir la viabilidad de uno o varios tipos de célula retinal presentes en el sistema de cultivo de células cuando el tensionante se agrega al cultivo de células en las condiciones descritas en la presente para mantener el cultivo de células en el largo plazo. Como alternativa, se puede ajustar una o varias de las condiciones del cultivo para que el efecto del tensionante sobre las células retinales se pueda observar con mayor facilidad. Por ejemplo, la concentración o el porcentaje de suero bovino fetal se puede reducir o eliminar del cultivo de células cuando se expone a las células a un tensionante celular específico (véase, por ejemplo, patente estadounidense Nº 2005-0059148). De manera alternativa, las células retinales cultivadas en un medio que contiene suero en una concentración específica para mantener las células se puede exponer de manera abrupta a un medio que no contiene tipo de suero alguno.

[00382] Se puede exponer el cultivo de células retinales a un tensionante celular durante un período de tiempo determinado para reducir la viabilidad de uno o varios tipos de célula retinal en el sistema de cultivo de células retinales. Se puede exponer a las células a un tensionante celular inmediatamente después de fijar las células retinales después de aislar las células del tejido retinal. Como alternativa, el cultivo de células retinales se puede exponer a un tensionante luego de establecer el cultivo, o en cualquier momento posterior. Ciando se incluyen uno o más tensionantes celulares en el sistema de cultivo de células retinales, se puede agregar a cada tensionante del sistema de cultivo de células de manera conjunta con el durante el mismo período de tiempo o tal vez se puede agregar por separado en cualquier momento por el mismo período de tiempo con la máxima longitud de onda durante el mismo período de tiempo o, para

tiempos manera independiente para el mismo lapso o para períodos de tiempo diferentes, durante el cultivo de sistemas de células retinales. Se puede agregar un compuesto derivado de amina antes de exponer al cultivo de celular retinal a un tensionante celular que se puede agregar de manera concurrente con el tensionante celular, o que se puede agregar luego de la exposición del cultivo de célula retinar al tensionante.

[00383] Los fotorreceptores se pueden identificar por medio de anticuerpos que se unen de manera específica a las proteínas específicas de los fotorreceptores tales como opsinas, periferinas y similares. Los fotorreceptores en el cultivo de células también se pueden identificar como un subconjunto morfológico de células etiquetadas de manera inmunocitoquímica mediante un marcador panneuronal o se pueden identificar de manera morfológica en cultivos de células de imágenes contrastadas. Los segmentos externos se pueden detectar morfológicamente como adjuntos a los fotorreceptores.

[00384] Las células retinales incluyen fotorreceptores que también se pueden detector mediante análisis funcional. Por ejemplo, los métodos y técnicas de electrofisiología se pueden utilizar para medir la respuesta de los fotorreceptores a la luz. Los fotorreceptores exhiben cinéticas específicas en una respuesta graduada a la luz. Loss colorants sensibles al calico también se pueden utilizar para detector respuestas graduadas a la luz en cultivos que contienen fotorreceptores activos. Para analizar los compuestos que inducen el estrés o neuroterapéuticos posibles, se puede procesar los cultivos de células retinales para la inmunocitoquímica y fotorreceptores u otras células retinales se pueden contar de manera manual o mediante software de computadora mediante técnicas de fotomicroscopía e imágenes. Otros inmunoensayos conocidos en el arte

(por ejemplo, ELISA, immunotransferencia, citometría de flujo) también pueden ser útiles para identificar y clasificar las células retinales y las células neuronales retinales del modelo de sistema de cultivo de células descrito en la presente.

[00385] Los modelos de estrés de cultivos de células retinales también pueden ser útiles para la identificación de efectos directos e indirectos de agentes farmacológicos mediante agentes de interés bioactivo, tales como un compuesto derivado de amina tal como se los descritos en la presente. Por ejemplo, un agente bioactive agregado al sistema de cultivo de células en presencia de uno o varios tensionantes celulares retinales puede estimular un tipo de células de manera tal que mejorar o disminuir la supervivencia de otros tipos de células. Las interacciones célula-célula y célula-componente extracelular pueden ser importantes para comprender los mecanismos de la enfermedad y la función de la droga. Por ejemplo, un tipo de célula neuronal puede secretar factores tróficos que afectan el crecimiento o la supervivencia de otro tipo de células neuronales (véase, por ejemplo, WO 99/29279).

[00386] En otra forma de realización, un compuesto derivado de amina se incorpora a ensayos de detección que comprende el sistema de modelo de cultivo de células retinales descrito en la presente para determinar si el compuesto aumenta o prolonga la viabilidad y en qué nivel o medida (es decir, la aumenta de manera significativa estadística o biológica) de una pluralidad de célula retinales. El experto en el arte podrá apreciar y comprender de manera inmediata que, tal como se describe en la presente, las células retinales que exhiben viabilidad mejorada significan que el lapso de supervivencia de una célula en el sistema de cultivo de células se aumenta (tiempo de vida aumentado) o que la célula retinal mantiene una

función biológica o bioquímica (por ejemplo, metabolismo y función de organelas normal; ausencia de apoptosis; etc.) en comparación con una célula retinal cultivada en un sistema de células controlado de manera adecuada (por ejemplo, los sistemas de cultivos de células descritos en la presente en ausencia del compuesto). La viabilidad aumentada de una célula retinal se puede indicar mediante la demora de la muerte celular o de un número reducido de células muertas o en vías de morir; mantenimiento de la estructura o la morfología; ausencia o demora en el inicio de la apoptosis; demora, inhibición, progresión demorada o anulación de la neurodegeneración de la célula neuronal retinal o demora o anulación o prevención de los efectos de la lesión de la célula neuronal. Los métodos y técnicas para determinar la viabilidad de una célula retinal y si, entonces, una célula retinal exhibe viabilidad aumentada se describen en gran detalle en la presente y son conocidos para los expertos en el arte.

[00387] En ciertas formas de realización, se proporciona un método para determinar si un compuesto derivado de amina mejora la supervivencia de células fotorreceptoras. Un método comprende contactar un sistema de cultivo de células retinales tal como los descritos en la presente con un compuesto derivado de amina en condiciones y durante un tiempo suficiente como para permitir la interacción entre las células neuronales retinales y el compuesto. La supervivencia mejorada (supervivencia prolongada) se puede medir de acuerdo con los métodos descritos en la presente y conocidos en el arte, incluso la detección de la expresión de rodopsina.

[00388] La capacidad del compuesto derivado de amina para aumentar la viabilidad de la célula retinal o mejorar, promover o prolongar la supervivencia celular (es decir, de extender el período de tiempo durante el

cual las células retinales, incluso las células retinales neuronales, son viables), o disminuir, inhibir o impedir la degeneración como resultado directo o indirecto del estrés descrito en la presente se puede determinar mediante cualquiera de los diversos métodos conocidos para el especialista en el arte. Por ejemplo, los cambios de morfología celular en ausencia y en presencia del compuesto se pueden determinar por inspección visual tal como mediante microscopía de luz, microscopía confocal u otros métodos de microscopía conocidos en el arte. La supervivencia de las células también se puede determinar mediante el recuento de las células viables y no viables, por ejemplo. Las técnicas inmunoquímicas o inmunohistológicas (tales como coloración de células fijas o citometría de flujo) se pueden utilizar para identificar y evualuar la estructura citoesquelética (por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos específicos para las proteínas citoesqueléticas tales como proteínas acídicas gliales fibrilares, fibronectina, actina, vimentina, tubulina o similares) o para evaluar la expresión de los marcadores celulares tales como los descritos en la presente. El efecto de un compuesto derivado de amina en la integridad, la morfología o la supervivencia de la célula también se puede determinar mediante la medición del estado de fosforilación de los polipéptidos de las células neuronales, por ejemplo, polipéptidos citoesqueléticos (véase, por ejemplo, Sharma *et al.*, *J. Biol. Chem.* 274:9600-06 (1999); Li *et al.*, *J. Neurosci.* 20:6055-62 (2000)). La supervivencia celular o, de manera alternativa la muerte celular, también se puede determinar de acuerdo con los métodos descritos en la presente y conocidos en el arte para medir la apoptosis (por ejemplo, la unión a anexina V, ensayos de fragmentación de ADN, activación de caspasa, análisis de marcador, por ejemplo, poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP),

etc.).

[00389] En el ojo de los vertebrados, por ejemplo, un ojo de mamífero, la formación de A2E es un proceso que depende de la luz y su acumulación produce un número de efectos negativos en el ojo. Estos efectos incluyen la desestabilización de las membranas del epitelio pigmentario de la retina (RPE), la sensibilización de las células al daño producido por la luz azul y la disminución de la degradación de los fosfolípidos. Los productos de la oxidación de A2E (y moléculas relacionadas de A2E) de oxígeno molecular (oxiranos) se demostró que inducen daño en el ADN del RPE de las células cultivadas. Todos estos factores llevan a una disminución gradual de la agudeza de la visión y, por último a la pérdida de la visión. Si fuera posible reducir la formación de retinales durante los procesos de la visión, esta reducción llevaría a la disminución de las cantidades de A2E en el ojo. Sin la restricción de la teoría, la disminución de la acumulación de A2E puede reducir o demorar los procesos degenerativos en RPE y en la retina y, de esta manera, demorar o prevenir la pérdida de la visión en AMD y la enfermedad de Stargardt.

[00390] En otra forma de realización, se proporcionan métodos para tratar o prevenir las enfermedades y trastornos degenerativos, incluso las enfermedades neurodegenerativas retinales y las enfermedades oftálmicas, y las enfermedades retinales y trastornos tal como los descritos en la presente. Un sujeto con necesidad de dicho tratamiento puede ser un humano o un primate no humano u otro animal que haya desarrollado los síntomas de una enfermedad retinal degenerativa o que esté en riesgo de desarrollar una enfermedad retinal degenerativa. Tal como se describe en la presente, se proporciona un método para tratar (que incluye la prevención o la profilaxis) una enfermedad o trastorno oftálmico mediante

la administración a un sujeto de una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto derivado de amina (por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I), y la subestructura de ese compuesto). Tal como se describe en la presente, se proporciona un método para mejorar la supervivencia de las células neuronales tales como las células neuronales retinales, que incluye las células fotorreceptoras, o inhibir la degeneración de células neuronales retinales mediante la administración de composiciones farmacéuticas descritas en la presente que comprende un compuesto derivado de amina.

[00391] La supervivencia mejorada (o prolongada o extendida) de uno o varios tipos de célula retinal en presencia de un compuesto derivado de amina indica que el compuesto puede ser un agente eficaz para el tratamiento de una enfermedad degenerativa, en particular una enfermedad o trastorno retinal, e incluso una enfermedad o trastorno neurodegenerativo. La supervivencia celular y la supervivencia celular mejorada se puede determinar de acuerdo con los métodos descritos en la presente y conocidos para el experto en el arte que incluyen los ensayos de viabilidad y los ensayos para detectar la expresión de proteínas de marcadores de células retinales. Para determinar la supervivencia mejorada de las células fotorreceptoras, se puede detectar opsinas, por ejemplo, incluso la proteína rodopsina que se expresa en forma de conos.

[00392] En otra forma de realización, el sujeto recibe tratamiento para la enfermedad de Stargardt o la degeneración macular de Stargardt. En la enfermedad de Stargardt, que está asociada con mutaciones del transportador ABCA4 (también llamado ABCR), la acumulación de all-*trans*-retinal se ha propuesto como responsable de la formación de un pigmento lipofuscina, A2E, que es tóxico hacia las células retinales y causa

la degeneración retinal y, en consecuencia, la pérdida de la visión.

[00393] En otra realización más, el sujeto recibe tratamiento para la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En various formas de realización, AMD puede ser de forma húmeda o seca. En AMD, la pérdida de la visión ocurre principalmente cuando las complicaciones de la enfermedad avanzada causan ya sea el crecimiento de venas nuevas por debajo de la mácula o la mácula se atrofia. Sin las restricciones de una teoría en particular, la acumulación de all-*trans*-retinal se ha propuesto como responsable por la formación de un pigmento pigmento lipofuscina, *N*-retiniliden-*N*-retiniletanolamina (A2E) y moléculas relacionadas con A2E, que son tóxicas hacia las RPE y las células retinales y causan la degeneración retinal y, en consecuencia, la pérdidad de la visión.

[00394] Una enfermedad o trastorno retinal neurodegenerativa para la cual se puede utilizar los compuestos y métodos descritos en la presente para tratar, curar, prevenir, mitigar los síntomas, o demorar, inhibir, o detener la progresión, la enfermedad o trastorno que lleva o está caracterizada por la pérdida de células neuronales retinales, que es la causa de la insuficiencia visual. Tal enfermedad o trastorno incluye pero no se limita a la degeneración macular relacionada con la edad (incluso la degeneración macular de forma húmeda y de forma seca) y la distrofia macular de Stargardt.

[00395] La degeneración macular relacionada con la edad tal como se describe en la presente es un trastorno que afecta la mácula (la región central de la retina) y da como resultado la disminución y la pérdida de la visión central. La degeneración macular relacionada con la edad ocurre por lo general en individuos mayores de 55 años. La etiología de la degeneración macular relacionada con la edad may incluye tanto

influencias medioambientales como componentes genéticos (véase, por ejemplo, Lyengar *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 74:20-39 (2004) (Epub 2003 December 19); Kenealy *et al.*, *Mol. Vis.* 10:57-61 (2004); Gorin *et al.*, *Mol. Vis.* 5:29 (1999)). De manera menos común, la degeneración macular ocurre en individuos más jóvenes, incluso niños y lactates, 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. North Am.* 15:93-100, viii (2002); Weng *et al.*, *Cell* 98:13-23 (1999)); la distrofia retinal de Doyne (véase, por ejemplo, Kermani *et al.*, *Hum. Genet.* 104:77-82 (1999)); la distrofia de fondo de ojo de Sorsby, Malattia Levintinese, flavimácula del fundus y distrofia hemorrágica macular de autosoma 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 de RPE es una forma avanzada de degeneración macular no neurovascular de tipo seca relacionada con la edad, y está asociada con la atrofia del coriocapilar, el RPE y la retina.

[00396] La degeneración macular de Stargardt, una enfermedad hereditaria recesiva, es una enfermedad hereditaria que produce ceguera en los niños. El defecto patológico primario de la enfermedad de Stargardt es además la acumulación de lipofuscinas de pigmento tóxicas tales como A2E en las células del epitelio pigmentario de la retina (RPE). Esta acumulación parece ser responsable de la muerte de las células fotorreceptores y de la pérdida severa de la visión que se desarrolla en los pacientes de la enfermedad de Stargardt. Los compuestos descritos en la presente pueden demorar la síntesis de 11-*cis*-retinaldehído (11cRAL o retinal) y la regeneración de la rodopsina al inhibir la isomerasa en el ciclo visual. La

activación a la luz de la rodopsina resulta en la liberación de all-*trans*-retinal, que constituye el primer reactivo de la biosíntesis de A2E. El tratamiento con compuestos derivados de amina pueden inhibir la acumulación de lipofuscina y demorar el inicio de la pérdida visual en los pacientes con Stargardt y AMD sin producir efectos tóxicos que puedan impedir el tratamiento con el compuesto derivado de amina. Los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar para el tratamiento eficaz de otras formas de degeneración macular o retinal asociada con la acumulación de lipofuscina.

[00397] La administración de un compuesto derivado de amina a un sujeto puede prevenir la formación del pigmento lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas de A2E), que es tóxico hacia células retinales y causa degeneración retinal. En ciertas formas de realización, la administración de un compuesto derivado de amina puede disminuir la producción de productos de desecho, por ejemplo, pigmento lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas de A2E), mitigar el desarrollo de AMD (por ejemplo, la forma seca) y la enfermedad de Stargardt, y reducir o demorar la pérdida de la visión (por ejemplo, neurovascularización coroidal o atrofia coriorretinal). En estudios previos con ácidoh 13-*cis*-retinoico (Accutane® o Isotretinoina), una droga de uso común para el tratamiento de acné y un inhibidor de 11-*cis*-retinol dehidrogenasa, se ha administrado a pacientes para prevenir la acumulación det A2E en el RPE. No obstante, una gran desventaja del tratamiento propuesto es que el ácido 13-*cis*-retinoico se puede isomerizar con facilidad en ácido all-*trans*-retinoico. El ácido all-*trans*-retinoico es un compuesto teratogénico muy potente que afecta de manera adversa la proliferación y el desarrollo de las células. El ácido retinoico también se acumula en el hígado y puede ser un factor que

contribuye a las enfermedades del hígado.

[00398] En incluso otras formas de realización, se administra un compuesto derivado de amina a un sujeto, tal como un humano, con una mutación en el transportador ABCA4 del ojo. El compuesto derivado de amina también se puede administrar a un paciente geriátrico. Según se usa en la presente, un sujeto humano geriátrico generalmente tiene al menos 45, o al menos 50, o al menos 60, o al menos 65 años de edad. En la enfermedad de Stargardt, que se asocia con mutaciones en el transportador ABCA4, se ha sugerido que la acumulación de all–*trans*–retinal es responsable por la formación de un pigmento de lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas con A2E), que es tóxica hacia las células retinales y causa degeneración retinal y en consecuencia pérdida de la visión. Sin desear quedar limitados por ninguna teoría, un compuesto derivado de amina descrito en la presente puede ser un potente inhibidor de una isomerasa involucrada en el ciclo visual. El tratamiento de pacientes con un compuesto derivado de amina como se describe en la presente puede prevenir o demorar la formación de A2E (y moléculas relacionadas con A2E) y puede tener propiedades protectoras para la visión normal.

[00399] En otras ciertas formas de realización, uno o varios de los compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar otras enfermedades o trastornos oftálmicos, por ejemplo, glaucoma, desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, una enfermedad retinal inflamatoria, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, neuropatía óptica y trastornos retinales asociados con otras enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson u

otras enfermedades neurodegenerativas que afectan las células cerebrales, un trastorno retinal asociado con una infección viral, u otras afecciones tales como el SIDA. Un trastorno retinal además incluye daño leve a la retina que está relacionado con una mayor exposición a la luz (es decir, sobreexposición a la luz), por ejemplo, exposición accidental a luz intensa o fuerte durante una cirugía; exposición fuerte, intensa o prolongada a la luz solar, tal como en el desierto o en un terreno cubierto de nieve; durante el combate, por ejemplo, cuando se observa una llamarada o explosión o desde un instrumento de láser, y similares. Las enfermedades retinales pueden ser de tipo degenerativo o no degenerativo. Los ejemplos no limitativos de enfermedades retinales degenerativas incluyen degeneración macular relacionada con la edad y distrofia macular de Stargardt. Los ejemplos de enfermedades retinales no degenerativas incluyen, aunque no a modo de limitación, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía por premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con la esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con una infección viral, un trastorno retinal relacionado con sobreexposición a la luz, y un trastorno retinal asociado con el SIDA.

[00400] En otras ciertas formas de realización, al menos uno de los compuestos descritos en la presente se puede usar para tratar, curar,

prevenir, mejorar los síntomas de, o demorar, inhibir o detener la progresión de ciertas enfermedades y trastornos oftálmicos, que incluyen, aunque no a modo de limitación, retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular diabético, isquemia retinal, lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica y oclusión de vasos sanguíneos retinales (que incluye oclusión venosa y oclusión arterial).

[00401] La retinopatía diabética es una de las principales causas de la ceguera en los seres humanos y constituye una complicación de la diabetes. La retinopatía diabética se produce cuando la diabetes daña los vasos sanguíneos dentro de la retina. La retinopatía no proliferativa es una forma común y usualmente leve que por lo general no interfiere con la visión. Las anormalidades se limitan a la retina, y la visión resulta afectada sólo si hay compromiso macular. Si no se trata, la retinopatía puede avanzar a retinopatía proliferativa, la forma más grave de retinopatía diabética. La retinopatía proliferativa se produce cuando proliferan nuevos vasos sanguíneos en la retina y alrededor de ella. En consecuencia, se puede producir hemorragia en el vítreo, inflamación de la retina y/o desprendimiento de retina, lo cual conduce a la ceguera.

[00402] Otras enfermedades y trastornos oftálmicos que pueden ser tratados usando los métodos y las composiciones descritas en la presente incluyen enfermedades, trastornos y afecciones que se asocian, son exacerbadas o causadas por la isquemia en la retina. La isquemia retinal incluye isquemia de la retina interna y la retina externa. La isquemia retinal puede producirse a partir de enfermedades vasculares coroidales o retinales, tales como oclusión de visión retinal central o periférica, enfermedades vasculares relacionadas con colágeno y púrpura trombocitopénica. Se observa vasculitis retinal y oclusión con la enfermedad de Eales y el lupus sistémico

eritematoso.

[00403] La isquemia retinal puede estar asociada con la oclusión de los vasos sanguíneos retinales. En los Estados Unidos, las oclusiones de venas retinales periféricas y centrales son la segunda enfermedad vascular retinal más común después de la retinopatía diabética. Aproximadamente entre el 7% y el 10% de los pacientes que tienen enfermedad oclusiva venosa retinal en un ojo finalmente padecen enfermedad bilateral. La pérdida del campo visual comúnmente se produce a partir de edema macular, isquemia o hemorragia de vítreo como consecuencia de la neovascularización de disco o retina inducida por la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular.

[00404] La arteriolosclerosis en sitios de cruce arteriovenoso retinal (áreas en las cuales las arterias y las venas comparten un conducto adventicial común) causa la constricción de la pared de una vena retinal por una arteria que cruza. La constricción hace que se forme un trombo y que luego se tape la vena. La vena bloqueada puede conducir a un edema macular y a hemorragia como consecuencia del rompimiento de la barrera sangre–retina en el área irrigada por la vena, disrrupción de la circulación con turbulencia en el flujo venoso, daño endotelial e isquemia. Clínicamente, las áreas de retina isquémica aparecen como parches blancos esponjosos denominados manchas de algodón.

[00405] Las oclusiones de las venas retinales periféricas con abundante isquemia causan una pérdida aguda del campo visual central y paracentral que corresponde a la ubicación de los cuadrantes retinales involucrados. La neovascularización retinal debida a la isquemia puede conducir a hemorragia de vítreo y pérdida subaguda o aguda de la visión.

[00406] Se pueden producir dos tipos de oclusión venosa retinal central:

isquémica y no isquémica, dependiendo de la existencia de una isquemia retinal extendida. Incluso en el tipo no isquémico, la mácula aún puede ser isquémica. Aproximadamente el 25% de la oclusión venosa retinal central es isquémica. El diagnóstico de oclusión venosa retinal central generalmente puede hacerse sobre la base de los hallazgos oftalmoscópicos característicos, incluida la hemorragia retinal en todos los cuadrantes, venas dilatadas y tortuosas, y manchas 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 cual puede resultar en áreas de cierre de capilares retinales (es decir, un aclaramiento retinal isquémico en parches) u oclusión de una arteria ciliorretinal.

[00407] Los pacientes con oclusión venosa retinal central de tipo isquémico tienen más probabilidades de presentar un súbito inicio de la pérdida de visión y tener una agudeza visual de menos de 20/200, un defecto pupilar aferente relativo, abundantes hemorragias intrarretinales y una extensa no perfusión en la angiografía con fluoresceína. La historia natural de la oclusión venosa retinal central de tipo isquémico está asociada con malos resultados: finalmente, alrededor de dos tercios de los pacientes que padecen oclusión venosa retinal central isquémica tendrán neovascularización ocular, y un tercio tendrá glaucoma neovascular. Esta última afección es un tipo grave de glaucoma que puede conducir a una rápida pérdida del campo visual y la visión, edema epitelial de la córnea con erosión epitelial secundaria y predisposición a la queratitis bacteriana, dolor grave, náuseas y vómitos, y, finalmenye a phthisis bulbi (atrofia del globo sin percepción de la luz).

[00408] Según se usa en la presente, un paciente (o sujeto) puede ser cualquier mamífero, que incluye un ser humano que puede padecer o estar

afectado con una enfermedad o condición patológica neurodegenerativa, que incluye una enfermedad o trastorno oftálmico, o puede estar libre de enfermedad detectable. Por consiguiente, el tratamiento se puede administrar a un sujeto que tiene una enfermedad existente, o el tratamiento pueden ser profiláctico, administrarse a un sujeto que está en riesgo de desarrollar la enfermedad o condición patológica. La terapia o tratamiento se refiere a cualquier signo de éxito del tratamiento o mejora de una lesión, patología o enfermedad, que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como reducción; remisión; disminución de síntomas o permitir que la lesión, patología, o enfermedad sea más tolerable para el paciente; lentificación de la tasa de degeneración o deterioro; obtención del punto final de degeneración menos debilitante; o mejora del bienestar físico o mental del sujeto.

[00409] El tratamiento o mejora de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos; que incluyen los resultados de un examen físico. Por consiguiente, el término "tratar" incluye la administración de los compuestos o agentes descritos en la presente para tratar dolor, hiperalgesia, alodinia, o eventos nociceptivos y para evitar o retrasar, aliviar o detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o condiciones asociados con dolor, hiperalgesia, alodinia, eventos nociceptivos u otros trastornos. El término "efecto terapéutico" se refiere a la reducción, eliminación, o prevención de la enfermedad, síntomas de la enfermedad, o secuelas de la enfermedad del sujeto. El tratamiento también incluye restaurar o mejorar las funciones de la célula neuronal retinal (que incluye función fotorreceptora) en un sistema visual vertebrado, por ejemplo, tal como, examen de la agudeza visual y el campo visual, etc., medido durante un tiempo (por ejemplo, medido en semanas o meses). El tratamiento también

incluye estabilizar la progresión de la enfermedad (es decir, lentificar, minimizar o detener la progresión de una enfermedad oftálmica y síntomas asociados) y minimizar la degeneración adicional de un sistema visual vertebrado. El tratamiento también incluye profilaxis y se refiere a la administración de un compuesto derivado de amina a un sujeto para evitar la degeneración o mayor degeneración, o deterioro o mayor deterioro del sistema visual vertebrado del sujeto, y evitar o inhibir el desarrollo de la enfermedad y/o síntomas y secuelas relacionados.

[00410] Varios métodos y técnicas practicadas por los expertos en la técnica médicas y oftalmológicas para determinar y evaluar un estado de enfermedad y/o para controlar y evaluar un régimen terapéutico incluyen, por ejemplo, angiograma de fluoresceína, fotografía del fondo, rastreo de colorante verde indocianina del sistema circulatorio coroidal, oftalmoscopia, tomografía de coherencia óptica (OCT) y examen de agudeza visual.

[00411] Un angiograma de fluoresceína involucra inyectar un colorante de fluoresceína por vía intravenosa y luego observar cualquier filtración del colorante a medida que circula a través del ojo. La inyección intravenosa del colorante verde indocianina también se puede usar para determinar si están comprometidos los vasos oculares, en particular del sistema circulatorio coroideo que está exactamente detrás de la retina. Se puede usar fotografía del fondo para examinar el nervio óptico, mácula, vasos sanguíneos, retina y vítreo. Los microaneurismas son lesiones visibles de la retinopatía diabética que se pueden detectar en las imágenes del fondo digitales en forma precoz de la enfermedad (véase, por ejemplo, Publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2007/0002275). Se puede usar un oftalmoscopio para examinar la retina y vítreo. La oftalmoscopia usualmente se realiza con pupilas dilatadas para mejorar la

mejor observación del interior del ojo. Se pueden usar dos tipos de oftalmoscopios: directo e indirecto. El oftalmoscopio directo generalmente se usa para observar el nervio óptico y la retina central. La periferia o retina completa se puede observar por medio de un oftalmoscopio indirecto. La tomografía de coherencia óptica (OCT) produce imágenes transversales no invasivas de alta velocidad y alta resolución del tejido corporal. La OCT es no invasiva y proporciona la detección de signos microscópicos precoces de alteración de los tejidos.

[00412] Un sujeto o paciente se refiere a cualquier paciente o sujeto vertebrado o mamífero a quienes se puede administrar las composiciones descritas en la presente. El término "vertebrado" o "mamífero" incluye seres humanos y primates no humanos, así como animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones y otros animales, tales como mascotas domésticas (tales como gatos, perros, caballos), animales de granja y animales de zoológico. Los sujetos que necesitan tratamiento mediante los métodos descritos en la presente se pueden identificar de acuerdo con los métodos de detección aceptados en la técnica médica se emplean para determinar los factores de riesgo o síntomas asociados con una enfermedad o patología oftálmica descritas en la presente o para determinar el estado de una enfermedad o patología oftálmica existente en un sujeto. Estos y otros métodos de rutina permiten al médico seleccionar pacientes que necesitan terapia usando los métodos y las formulaciones descritas en la presente.

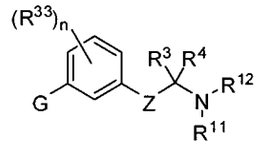
V. Composiciones farmacéuticas

[00413] En ciertas formas de realización, un compuesto derivado de amina se puede administrar como un producto químico puro. En otras formas de realización, el compuesto derivado de amina se puede combinar con un

vehículo farmacéutico (también denominado en la presente como un excipiente farmacéuticamente aceptable (es decir, un vehículo, diluyente, etc. farmacéuticamente adecuado y aceptable, que es un material inerte, no tóxico que no interfiere en la actividad del ingrediente activo)) seleccionado sobre la base de una vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar tal como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)), cuya descripción está incorporada por la presente como referencia en su totalidad.

[00414] Por consiguiente, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos derivados de amina, o un estereoisómero, tautómero, prodroga, sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, hidrato de sal ácida, N–óxido o forma cristalina isomórfica de esta, de un compuesto descrito en la presente, junto con uno o varios portadores farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros componentes terapéuticos y/o profilácticos. Los vehículo(s) (o excipiente(s)) es/son aceptables o adecuados si el vehículo es compatible con los otros componentes de la composición y no dañinos para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición. Una composición farmacéuticamente aceptable o adecuada incluye una composición oftalmológicamente adecuada o aceptable.

[00415] En una forma de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (A), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (A)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

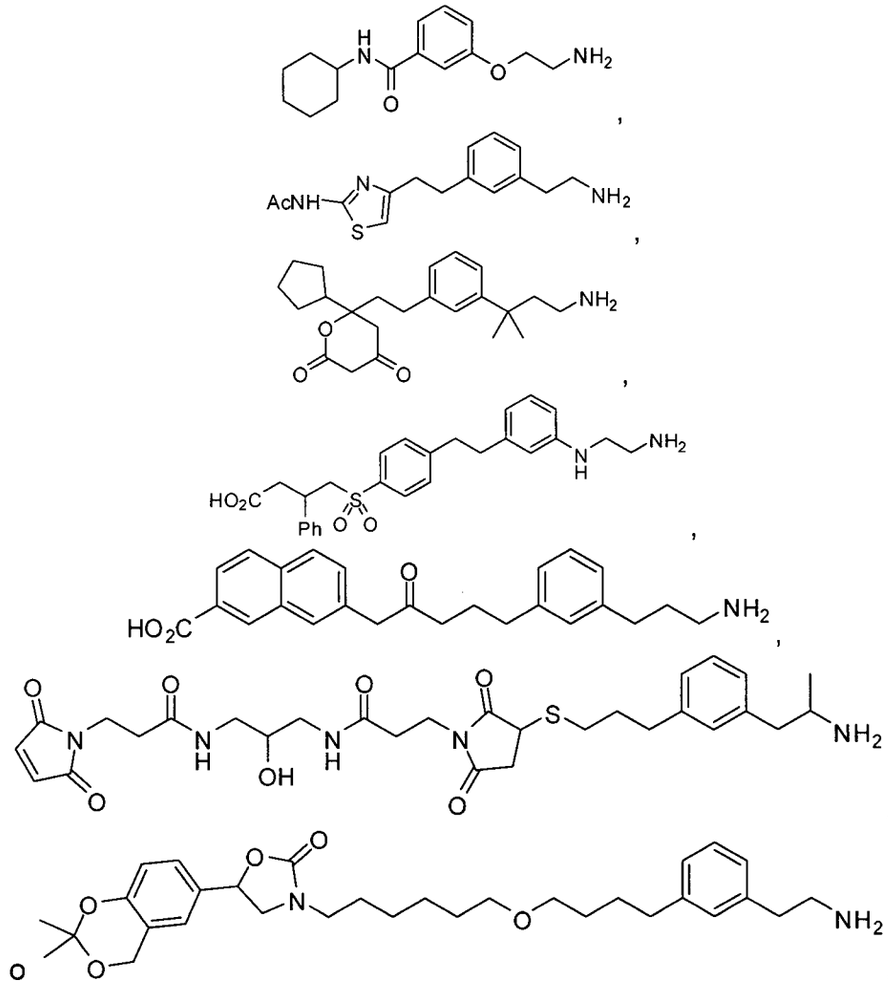
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

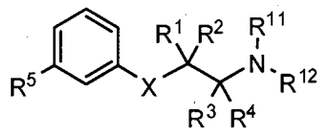
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



[00416] Varias formas de realización además proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

X es –$C(R^9)(R^{10})$– o –O–;

R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^6, –NR^7R^8 o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

[00417] Una composición farmacéutica (por ejemplo, para administración oral o aplicación por inyección, o dispositivos combinados o para aplicación como una gota ocular) 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 salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes; agentes antibacterianos; antioxidantes; agentes quelantes; buffer y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis múltiples hechas de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica se usa comúnmente como excipiente y una composición farmacéutica inyectable o una composición que se aplica en forma ocular es con preferencia estéril.

[00418] Al menos un compuesto derivado de amina se puede administrar al ser humano u otros vertebrados no humanos. En ciertas formas de realización, el compuesto es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente 5% o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,1%, de otras moléculas orgánicas pequeñas, tales como intermediarios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o varios 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.

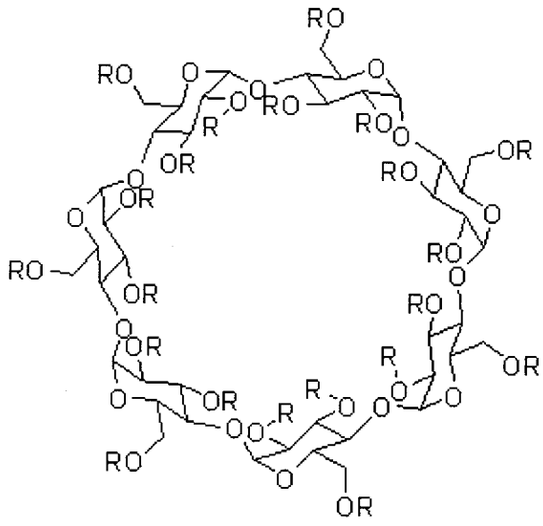
[00419] Un compuesto derivado de amina se puede administrar a un sujeto por cualquier medio adecuado, que incluye, por ejemplo, vía oral, parenteral, intraocular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal (u otros métodos de administración a las membranas mucosas, por ejemplo, de la nariz, garganta y tubos bronquiales), o por administración local en el ojo, o por un dispositivo intraocular o periocular. Los modos de administración local pueden incluir, por ejemplo, gotas oculares, inyección intraocular o inyección periocular. La inyección periocular normalmente incluye la inyección del inhibidor de isomerización sintético, es decir, compuesto derivado de amina como se describe en la presente, bajo la conjuntiva o en el espacio de Tennon (debajo del tejido fibroso que recubre el ojo). La inyección intraocular generalmente incluye la inyección del compuesto derivado de amina en el vítreo. En ciertas formas de realización, la administración es no invasiva, tal como por gotas oculares o formas de dosificación oral, o como un dispositivo combinado.

[00420] Un compuesto derivado de amina se pueden formular para la administración usando portadores o vehículos farmacéuticamente aceptables (adecuados) así como técnicas de rutina usadas en la técnica. Un A vehículo farmacéuticamente aceptable o adecuado incluye un vehículo oftalmológicamente aceptable o adecuado. Un vehículo se selecciona de acuerdo con la solubilidad del compuesto derivado de amina. Las composiciones oftalmológicas adecuadas incluyen las que se administran en forma local en el ojo, tal como por gotas oculares, inyección o similares. En el caso de las gotas oculares, la formulación opcionalmente también pueden incluir, por ejemplo, agentes oftalmológicamente compatibles tales como agentes isotónicos tales como cloruro de sodio, glicerina concentrada y similares; agentes buffer tales como fosfato de

sodio, acetato de sodio y similares; tensioactivos tales como monooleato de polioxietilen sorbitano (también denominado como Polisorbato 80), polioxil estearato 40, aceite de polioxietilen ricino hidrogenado y similares; agentes estabilizantes tales como citrato de sodio, edetato sódico y similares; conservantes tales como cloruro de benzalconio, parabenos y similares; y otros componentes. Los conservantes se pueden emplear, por ejemplo, a un nivel de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1,0% en peso/volumen. Ele pH de la formulación está usualmente dentro del rango aceptable para las formulaciones oftalmológicas, tales como dentro del rango de aproximadamente pH 4 a 8, o pH 5 a 7, o pH 6 a 7, o pH 4 a 7, o pH 5 a 8, o pH 6 a 8, o pH 4 a 6, o pH 5 a 6, o pH 7 a 8.

[00421] En formas de realización adicionales, las composiciones descritas en la presente además comprenden ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen 6, 7, u 8 unidades de glucopiranosa, denominadas como α–ciclodextrina, β–ciclodextrina, o γ–ciclodextrina respectivamente. Se ha hallado que las ciclodextrinas son particularmente útiles para las formulaciones farmacéuticas. Las ciclodextrinas tienen un exterior hidrofílico, que mejora la solubilidad en agua, y un interior hidrofóbico que forma una cavidad. En un ambiente acuoso, las porciones hidrofóbicas de otras moléculas a menudo ingresan en la cavidad hidrofóbica de la ciclodextrina para formar los compuestos de inclusión. En forma adicional, las ciclodextrinas también son capaces de otros tipos de interacciones de no unión con moléculas que no están dentro de la cavidad hidrofóbica. Las ciclodextrinas tienen tres grupos hidroxilo libres por cada unidad de glucopiranosa, o 18 grupos hidroxilo en α–ciclodextrina, 21 grupos hidroxilo en β–ciclodextrina, y 24 grupos hidroxilo en γ–ciclodextrina. Uno o varios de estos grupos hidroxilo puede reaccionar con

alguno de los numerosos reactivos para formar una gran variedad de derivados de ciclodextrina. Algunos de los más comunes derivados de ciclodextrina son éteres hidroxipropílicos, sulfonatos y sulfoalquiléteres. A continuación se muestra la estructura de β–ciclodextrina y la hidroxipropil–β–ciclodextrina (HPβCD).



R = H
β-ciclodextrina

R = $CH_2CH(OH)CH_3$
hidroxiporpil β-ciclodextrina

[00422] El uso de ciclodextrinas en las composiciones farmacéuticas es bien conocido en la técnica como ciclodextrinas y a menudo se usan derivados de ciclodextrina para mejorar la solubilidad de un fármaco. Los compuestos de inclusión están involucrados en muchos casos de aumento de solubilidad; sin embargo otras interacciones entre ciclodextrinas y compuestos insolubles también pueden mejorare la solubilidad. La hidroxipropil–□–ciclodextrina (HP□CD) está disponible en el comercio como producto libre de pirógenos. Es un polvo blanco no higroscópico que se disuelve fácilmente en agua. La HP□CD s térmicamente estable y no se degrada a pH neutro.

[00423] Se han descrito las formulaciones oftálmicas que utilizan ciclodextrinas. Por ejemplo, US 5.227.372 describe métodos relacionados a la retención de agentes oftalmológicos en los tejidos oculares. La

publicación de la solicitud de patente estadounidense 2007/0149480 describe el uso de las ciclodextrinas para preparar formulaciones oftálmicas de un inhibidor de quinasa de molécula pequeña con escasa solubilidad en agua.

[00424] La concentración de la ciclodextrina usada en las composiciones y métodos descritos en la presente pueden variar de acuerdo con las propiedades físicoquímicas, propiedades farmacocinéticas, efectos secundarios o eventos adversos, consideraciones de formulación u otros factores asociados con el agente terapéuticamente activo o una de sus sales o prodrogas. Las propiedades de otros excipientes de una composición también pueden ser importantes. En consecuencia, la concentración o cantidad de ciclodextrina usada de acuerdo con las composiciones y los métodos descritos en la presente pueden variar. En ciertas composiciones, la concentración de la ciclodextrina es de 10% a 25%.

[00425] Para inyección, el compuesto derivado de amina se puede proveer en una solución salina de calidad para inyección, en la forma de una solución de liposomas inyectable, sistema polimérico de liberación lenta o similares. Las inyecciones intraoculares y perioculares son conocidos por el especialista en el arte y se descrien en numerosas publicaciones que incluyen, por ejemplo, Spaeth, Ed., *Oftalmic Surgery: Principles of Practice*, W. B. Sanders Co., Philadelphia, Pa., 85–87, 1990.

[00426] Para la administración de una composición que comprende al menos uno de los compuestos descritos en la presente por medio de una vía mucosa, que incluye la administración a los conductos nasales, garganta, y vías respiratorias, la composición se puede administrar en forma de un aerosol. El compuesto puede ser un forma líquida o en polvo

para la administración intramucosa. Por ejemplo, la composición se puede administrar por medio de un recipiente de aerosol presurizado con un propelente adecuado, tal como un propelente hidrocarburo (por ejemplo, propano, butano, isobuteno). La composición se puede administrar por un sistema de aplicación no presurizado tal como un nebulizador o atomizador.

[00427] Las formas de dosis orales adecuadas incluyen, por ejemplo, comprimidos, pastillas, bolsitas o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material adecuado fácilmente disuelto en el aparato digestivo. Los vehículos sólidos no tóxicos adecuados que se pueden usar incluyen, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. (Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

[00428] Los compuestos derivados de amina descritos en la presente se pueden formular para liberación sostenida o liberación lenta. Dichas composiciones generalmente 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 del vehículo y/o estar contenidas en un reservorio rodeado por una membrana que controla la velocidad. Los excipientes para usar en dichas formulaciones son biocompatible, y también pueden ser biodegradable; con preferencia la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación de componente activo. La cantidad de compuesto activo contenido en una formulación de

liberación sostenida depende del sitio de implantación, la velocidad y duración esperadas de la liberación y la naturaleza de la enfermedad que se trata o previene.

[00429] La absorción sistémica de un fármaco o composición administrada por una vía ocular es conocida por el especialista en el arte (véase, por ejemplo, Lee *et al.*, *Int. J. Pharm.* 233:1–18 (2002)). En una forma de realización, un compuesto derivado de amina se administra por un método de administración ocular tópico (véase, por ejemplo, *Curr. Drug Metab.* 4:213–22 (2003)). La composición puede estar en forma de una gota ocular, pomada o ungüento o similares, tales como, gotas oculares acuosas, suspensiones oftálmicas acuosas, gotas oculares no acuosas y suspensiones oftálmicas no acuosas, geles, ungüentos oftálmicos, etc. Para preparar un gel, por ejemplo, se pueden usar polímero de carboxivinilo, metilcelulosa, alginato de sodio, hidroxipropilcelulosa, polímero de anhídrido de maleico y etileno y similares

[00430] La dosis de la composición que comprende al menos uno de los compuestos derivados de amina descritos en la presente puede diferir, de acuerdo con la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, la etapa de la enfermedad, estado general de salud, edad y otros factores que los expertos en el arte médico usarán para determinar la dosis. Cuando se usa la composición como gotas oculares, por ejemplo, una a varias gotas por dosis unitaria, con preferencia se pueden aplicar 1 ó 2 gotas (aproximadamente 50 µl por 1 gota), aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día.

[00431] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una manera apropiada para la enfermedad tratada (o prevenida) tal como es determinado por los expertos en las artes médicas. Se determinarán una

dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas por factores tales como la condición del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del componente activo, y el método de administración. En general, una dosis y régimen de tratamiento apropiados proporciona la(s) composición(s) en una cantidad suficiente para proveer beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, una mejor evolución clínica, tales como remisiones completas o parciales más frecuentes o períodos sin enfermedad más largos y/o supervivencia total, o una reducción de la gravedad de los síntomas). Para uso profiláctico, una dosis debe ser suficiente para prevenir, retrasar el comienzo, 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 las células RPE. Las dosis óptimas generalmente se pueden determinar usando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. La dosis óptimas pueden depender de la masa corporal, peso o volumen sanguíneo del paciente.

[00432] Las dosis de los compuestos derivados de amina se pueden seleccionar adecuadamente de acuerdo con el estado clínico, condición y edad del sujeto, forma de dosis y similares. En el caso de las gotas oculares, un compuesto derivado de amina 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 única. Las gotas oculares se pueden administrar una o varias veces por día, según sea necesario. En el casos de las inyecciones, las dosis adecuadas pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0,0001 mg, aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,01 mg, o aproximadamente 0,1 mg a

aproximadamente 10 mg, a aproximadamente 25 mg, a aproximadamente 50 mg, o a aproximadamente 90 mg del compuesto derivado de amina, una a siete veces por semana. En otras formas de realización, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg del compuesto derivado de amina se puede administrar una a siete veces por semana.

[00433] Las dosis orales generalmente pueden variar de 1,0 a 1000 mg, una a cuatro veces o más por día. Un ejemplo de rango de dosis para la administración oral es de 10 a 250 mg una a tres veces por día. Si la composición es una formulación líquida, la composición comprende al menos 0,1% de compuesto activo a una masa o peso particular (por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg) por unidad de volumen de vehículo, por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 60%.

[00434] En ciertas formas de realización, al menos un compuesto derivado de amina descrito en la presente se puede administrar en las condiciones y a un tiempo que inhiba o evite la adaptación a la oscuridad de las células fotorreceptoras de bastón. En ciertas formas de realización, el compuesto se administra a un sujeto al menos 30 minutos (media hora), 60 minutos (una hora), 90 minutos (1,5 hora), o 120 minutos (2 horas) antes de dormir. En ciertas formas de realización, el compuesto se puede administrar a la noche antes de que el sujeto duerma. En otras formas de realización, un estímulo luminoso se pueden bloquear o eliminar durante el día o en condiciones de luz normales por la colocación del sujeto en un ambiente en el que se ha eliminado la luz, tal como colocar al sujeto en una habitación oscura o por la aplicación de una máscara ocular sobre los ojos del sujeto. Cuando se elimina el estímulo luminoso de este modo o por otros medios contemplados en el arte, el agente se puede administrar antes de dormir.

[00435] Las dosis de los compuestos que se pueden administrar para

300

prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón se pueden seleccionar se pueden seleccionar adecuadamente de acuerdo con el estado clínico, condición y edad del sujeto, forma de dosis y similares. En el caso de las gotas oculares, el compuesto (o la composición que comprende el compuesto) 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 única. En el caso de las inyecciones, las dosis adecuadas pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 0,0001 mg, aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,01 mg, o aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, a aproximadamente 25 mg, a aproximadamente 50 mg, o a aproximadamente 90 mg del compuesto, administrado cualquier número de días entre uno a siete días por semana antes de dormir o antes de retirar al sujeto de todas las fuentes de luz. En ciertas otras formas de realización, para la administración del compuesto por gotas oculares o inyección, la dosis está entre 1–10 mg (compuesto)/kg (peso corporal del sujeto) (es decir, por ejemplo, 80–800 mg total por dosis para un sujeto que pesa 80 kg). En otras formas de realización, aproximadamente 1,0 a aproximadamente 30 mg del compuesto se pueden administrar una a siete veces por semana. Las dosis orales generalmente pueden variar de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1000 mg, administrada cualquier número de días entre uno a siete días por semana. Un ejemplo de rango de dosis para la administración oral es de aproximadamente 10 a aproximadamente 800 mg una vez por día antes de dormir. En otras formas de realización, la composición se puede administrar por administración intravítrea.

[00436] También se proporcionan métodos de fabricación de los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente. Una composición que comprende un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos derivados de amina descritos en la presente se puede preparar por la síntesis del compuesto de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en la presente o practicados en el arte y luego se formula el compuesto con un portador farmacéuticamente aceptable. La formulación de la composición será apropiada y dependiente de varios factores, que incluyen aunque no a modo de limitación, la vía de administración, dosis y estabilidad del compuesto.

[00437] Otras formas de realización y usos serán evidentes para los expertos en el arte a la luz de las presentes descripciones. Los siguientes ejemplos se proporcionan solo como ilustraciones de diversas formas de realización y no se interpretarán de ningún modo como una limitación de la invención.

[00438] Si bien se han mostrado las formas de realización preferidlas de la presente invención y descrio en la presente, será obvio para el especialista en el arte que dichas formas de realización solo se proporciona a modo de ejemplo. En la actualidad numerosas variaciones, cambios y sustituciones se le ocurrirán al especialista en el arte sin apartarse de la invención. Se debe considerar que se pueden emplear diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en la presente en la práctica de la invención. Se considera que las siguientes reivindicaciones definen el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes están de este modo cubiertos.

EJEMPLOS

[00439] A menos que se indique de otro modo, los reactivos y solventes se usaron como se recibieron de los proveedores comerciales. Se usaron solventes anhidros y material de vidrio secado en estufa para las transformaciones de síntesis sensibles a la humedad y/u oxígeno. Se realizaron cromatografía flash en columna y cromatografía en capa delgada (TLC) en gel de sílice a menos que se indique otra cosa. Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbonos con un Varian VnmrS 400 a 400 MHz para protones y 100 MHz para carbono, o con espectrofotómetros Bruker AMX 500 o 300 a t 500 o 300 MHz para protones y 125 o 75 MHz para carbono, tal como se indica. Los espectros se dan en ppm (□) y las constantes de acoplamiento, *J*, se informan en Hertz. En cada espectro de protones se usó tetrametilsilano como estándar interno o se usó el pico del solvente como pico de referencia. En los espectros de carbono se usó el pico del solvente como la referencia. Se realizó el análisis de HPLC quiral usando una columna Chiralpak IA (4,6 mm x 250 mm, 5 µ) con detección de matriz de diodo. La velocidad de flujo fue 1 ml/min.

MÉTODOS ANALÍTICOS POR HPLC

[00440] Los análisis por HPLC se obtuvieron usando una columna Hypersil BDS C18 (250 x 4,6 mm, Fenomenex) con detección a 254 nm, usando un programa de gradiente de solvente estándar (Método 1).

MÉTODO ANALÍTICO POR HPLC 1:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
0,0	1,0	70,0	30,0
15,0	1,0	0,0	100,0
20,0	1,0	0,0	100,0

A = Agua con ácido trifluoroacético 0,05%

B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético 0,05%

Método analítico por HPLC 2:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
0,0	1,0	90,0	10,0
10,0	1,0	5,0	95,0

A = Agua con ácido trifluoroacético 0,05%

B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético 0,05%

Columna = Gemini C18, 4,6 x 150 mm, 5µ

MÉTODOS POR HPLC PREPARATIVA

[00441] La HPLC preparativa se realizó usando una columna YMC ODA–A (500 mm x 30 mm x 10 µ) a temperatura ambiente, con detección a 220 nm, usando un volumen de inyección de 5 ml y un programa de gradiente de solvente estándar (Método 1P o 2P).

MÉTODO POR HPLC PREPARATIVA:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
0,0	30	90	10
5,0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	20	80

A = Agua con ácido trifluoroacético 0,05%

B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético 0,05%

*MÉTODO POR HPLC PREPARATIVA 2P:

Tiempo (min)	Flujo	%A	%B
0,0	30	90	10
5,0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	20	80

A = Agua

B = Acetonitrilo

MÉTODO POR HPLC PREPARATIVA 3P:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
0,0	30	50	50
5,0	30	50	50

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
25	30	0	100
35	30	0	100

A = Agua con ácido trifluoroacético 0,05%

B = Acetonitrilo con ácido trifluoroacético 0,05%

Solventes para preparación de muestras: Metanol, Acetonitrilo, Acetonitrilo:Metanol (1:1)

MÉTODO POR HPLC PREPARATIVA 3P:

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	%A	%B
0,0	30	90	10
5,0	30	90	10
25	30	20	80
35	30	20	80

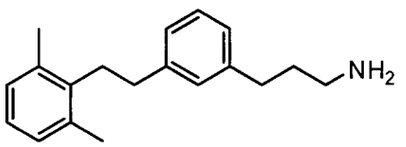
A = Agua

B = Acetonitrilo

Solventes para preparación de muestras: Metanol, Acetonitrilo, Acetonitrilo:Metanol (1:1)

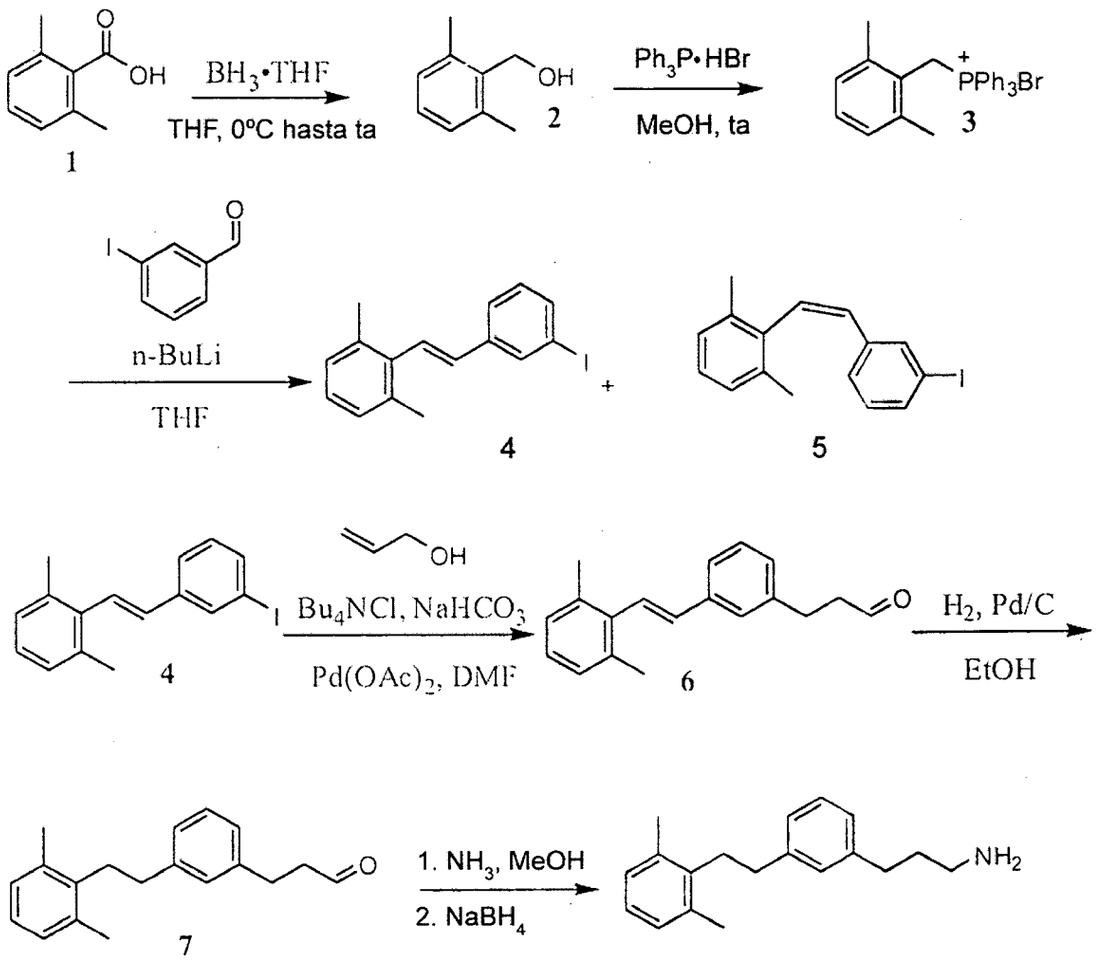
EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2,6– DIMETILFENETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 1.

ESQUEMA 1



307

Etapa 1: A una solución agitada de ácido 2,6-dimetilbenzoicoo (**1**) (10,0 g, 66,6 mmol) en THF (100 mL) a 0°C se le adicionó gota a gota complejo de borano-THF (80 mL de una solución 1 M en THF, 80,0 mmol) durante 20 min y luego la mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente. Luego de 64 h la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición lenta de MeOH (70 mL) y la solución resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc (300 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el alcohol **2** como un sólido blanco. Rendimiento (9,10 g, >99%): ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-7,13 (m, 3H), 4,74 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,43 (s, 6H), 1,28 (t, J = 5,2 Hz, 1H); ESI MS *m/z* 119 $[M + H - H_2O]^+$.

Etapa 2: A una solución agitada de bromhidrato de trifenilfosfina (22,0 g, 64,0 mmol) en MeOH (80 mL) se le adicionó una solución de alcohol **2** (8,72 g, 64,0 mmol) en MeOH (70 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con una mezcla de acetona (20 mL) y dietil éter (50 mL). El precipitado se recogió mediante filtración bajo vacío, se lavó con dietil éter (30 mL) y hexanos (30 mL), y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la sal trifenilfosfina **3** como un sólido blanco. Rendimiento (23,0 g, 78%): pf 240–246°C. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51–7,95 (m, 15H), 7,15 (dt, J = 7,7, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,94 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H); ESI MS *m/z* 381 $[M - Br]^+$; HPLC (Método 1) 97,0% (AUC), t_R = 13,78 min.

Etapa 3: A una suspensión agitada de sal trifenilfosfina **3** (8,76 g, 19,0 mmol) en THF (60 mL) a -78°C se le adicionó *n*-butil litio (7,8 mL, solución 2,5 M en hexanos, 19,5 mmol) y la mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente. Luego de 30 min la mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta -78°C, se adicionó una solución de 3-yodobenzaldehído (4,41 g, 19,0 mmol) en

THF (15 mL), y la mezcla de reacción se entibió hasta temperatura ambiente. Luego de 1 h, la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en MeOH (70 mL). La solución de MeOH se particionó entre hexanos y agua. Las orgánicas combinadas se lavaron con MeOH-agua 70% (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (100% hexanos) para proporcionar el *trans*-alqueno **4** (2,12 g, 33%) como un sólido blanco y el *cis*-alqueno **5** (1,15 g, 18%) como un aceite incoloro. **4**: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (s, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d; J = 7,7 Hz, 1H), 7,06–7,10 (m, 5H), 6,49 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,35 (s, 6H). **5**: ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 2,14 (s, 6H).

Etapa 4: A una solución agitada de *trans*-alqueno **4** (1,86 g, 5,60 mmol) en DMF (5 mL) se le adicionó $NaHCO_3$ (1,49 g, 17,7 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (1,58 g, 5,70 mmol), y alil alcohol (0,683 g, 11,8 mmol). El frasco de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min luego se adicionó $Pd(OAc)_2$ (0,029 g, 0,130 mmol). Luego de la purga con nitrógeno durante 10 min adicionales la solución se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Luego de 18 h la solución se diluyó con EtOAc (50 mL) y la mezcla resultante se lavó con agua, solución acuosa de LiCl 5%, y salmuera. Las orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite oscuro. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0 a 20% EtOAc-hexanos) proporcionó el aldehído **6** como un aceite incoloro. Rendimiento 1,05 g (71%): ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,85 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H),

7,07–7,12 (m, 5H), 6,57 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,38-2,84 (m, 2H), 2,37 (s, 6H).

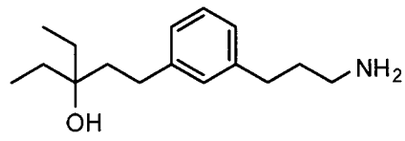
Etapa 5: A una solución de aldehído **6** (0,200 g, 0,76 mmol) en EtOH (15 mL) bajo nitrógeno en un frasco Parr se le adicionó Pd/C 10% (50% húmedo, 0,020 g). El frasco se presurizó con gas hidrógeno hasta 2,04 atm (30 PSI) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra diatomea, la torta de filtro se lavó con EtOH (50 mL), y el filtrado se concentró bajo presión reducida hasta un residuo amarillo. La purificación mediante cromatografía flash (0 a 20% EtOAc-hexanos) proporcionó el aldehído **7** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,100 g, 50%): ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 5H), 2,88-2,95 (m, 4H), 2,71-2,78 (m, 4H), 2,32 (s, 6H).

Etapa 6: A una solución agitada de aldehído **7** (0,100 g, 0,38 mmol) en MeOH (5 mL) se le adicionó NH_3 7 M en MeOH (1 mL) y una pequeña cucharada de tamices moleculares en polvo. El frasco se cerró y se agitó durante 1,5 h, en cuyo momento se adicionó $NaBH_4$ (0,022 g, 0,58 mmol). La solución se agitó durante 3 h adicionales, se filtró sobre tierra diatomea, la torta de filtro se enjuagó con MeOH (50 mL) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía flash (5% NH_3 7 M en MeOH-CH_2Cl_2) proporcionó 3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina como una base libre. Rendimiento (0,050 g, 50%). La base libre se convirtió a la sal HCl a través del siguiente procedimiento: A una solución agitada de 3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina (0,050 g, 0,17 mmol) en dietil éter (2 mL) se le adicionó HCl 1 N en éter (0,2 mL, 0,2 mmol). Luego de agitar durante 1 h, el sólido se recogió mediante filtración y se secó bajo vacío para proporcionar el clorhidrato del Ejemplo **1** como un sólido blanco. Rendimiento (0,022 g, 42%): pf 106–108°C; ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J =

7,4 Hz, 2H), 6,99–6,96 (m, 4H), 2,89-2,92 (m, 4H), 2,72-2,75 (m, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 6H), 1,93 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CD_3OD) δ 143,8, 141,7, 139,3, 127,1, 129,7, 129,6, 129,1, 127,6, 127,0, 126,9; ESI MS *m/z* 268 $[M + H]^+$; HPLC (Método 1) 98,9% (AUC), t_R = 11,77 min. HRMS calc para $C_{19}H_{25}N$ [M + H]: 268,2065, Se encontró: 268,2064,

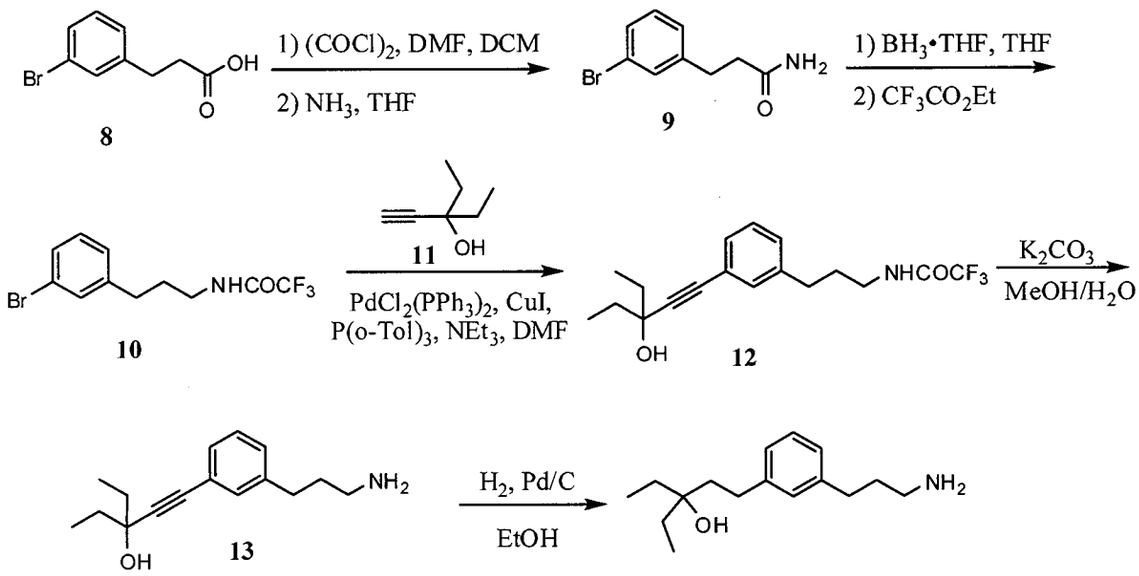
EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–3–ETILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 2:

ESQUEMA 2



311

Etapa 1: A una solución agitada de ácido 3–(3–bromofenil) propanoico (**8**) (25,0 g, 109, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) se le adicionó cloruro de oxalilo (27,7 g, 218,3 mmol) seguido por DMF (2 gotas). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el cloruro de ácido crudo que se utilizó inmediatamente en la reacción siguiente.

Etapa 2: El cloruro de ácido crudo se disolvió en THF anhidro (150 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó gas amoníaco en la solución durante 3-4 minutos y la mezcla se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la amida **9** como un sólido blanco. Rendimiento (23,9 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 (s, 1H), 7,35 (dt, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 7,26 (br s, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 6,75 (br s, 1H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 3: A una solución agitada, enfriada con hielo de amida **9** (23,85 g, 104,6 mmol) en THF (250 ml) se le adicionó BH_3-THF (209 ml de una solución 1,0 M en THF, 209 mmol). La solución se entibió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de HCl 6 N hasta que se logró un pH 1. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h luego el pH se reguló hasta >10 con la adición de 50% NaOH acuoso. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la 3–(3–bromofenil)propan–1–amina cruda que se utilizó inmediatamente en la reacción siguiente.

Etapa 4: Se agitó 3–(3–bromofenil)propan–1–amina cruda (aprox. 104,6 mmol) con trifluoracetato de etilo (30 ml) durante la noche. La mezcla se concentró bajo

presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionó la trifluoracetamida **10**. Rendimiento (21,1 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (dt, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 3,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,77 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 5: A una solución desgasificada de *N*–(3–(3–bromofenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida (**10**) (0,930 g, 3 mmol) y 3–etilpent–1–in–3–ol (**11**) (0,670 g, 6 mmol) en trietilamina (4 mL) y DMF (12 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,053 g, 0,075 mmol), $P(o\text{-}Tol)_3$ (0,046 g, 0,15 mmol), y CuI (0,014 g, 0,075 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó bajo argón a 90°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (70 mL). Luego de una agitación enérgica, las capas se separaron. La capa orgánica se trató con carbón, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 7 a 60% EtOAc-hexanos) proporcionó *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipentil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida (**12**) como un aceite amarillo. Rendimiento (0,663 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 3,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,76 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,53-1,67 (m, 4H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

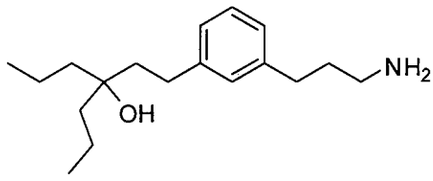
Etapa 6: Se disolvió *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipentil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida (**12**) (0,660 g, 1,93 mmol) en MeOH (15 mL), y se adicionó una solución acuosa de K_2CO_3 (0,42 g/3 mL). La mezcla resultante se agitó a 45°C durante 4 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida luego se particionó entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 80 a 100% (EtOAc:NH_3 7 M 9:1 en MeOH):hexanos) proporcionó 1–(3–

(3–aminopropil)fenil)–3–etilpent–1–in–3–ol (**13**) como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,421 g, 89%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,26 (m, 4H), 5,11 (s, 1H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 1,55-1,65 (m, 6H), 1,39 (br s, 2H), 0,97 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 7: Una solución desgasificada de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–etilpent–1–in–3–ol (**13**, 0,130 g, 0,53 mmol) en EtOH se agitó con una cantidad catalítica de 10% Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno (presión atmosférica) durante 16 h. La filtración a través de un filtro de membrana de 0,45 µm y la concentración bajo presión reducida proporcionaron el Ejemplo **2** como un aceite transparente. Rendimiento (0,120 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 3H), 3,91 (br s, 1H), 2,45-2,56 (m, 6H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,40 (br s, 2H), 1,38 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 2.

Etapa 1: A una solución desgasificada de *N*–(3–(3–bromofenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida (**10**) (2,29 g, 7,4 mmol) y 4–etinilheptan–4–ol (2,4 g, 18,5 mmol) en trietilamina (2 mL) y DMF (18 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,130 g, 0,185 mmol), P(o-Tol)$_3$ (0,113 g, 0,37 mmol), y CuI (0,070 g, 0,37 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó bajo argón a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se removieron

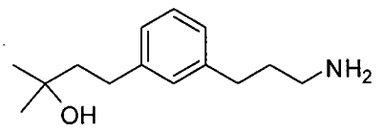
mediante la filtración a través de Celite. El filtrado se particionó entre dietil éter y agua y las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 6 a 50% EtOAc-hexanos) proporcionó *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipentil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida (**12**) como un sólido ámbar. Rendimiento (2,6 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 3,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,76 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,53-1,67 (m, 8H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: A una solución de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida (2,6 g, 7,0 mmol) en MeOH (50 mL) se le adicionó NH_4OH acuoso concentrado (aprox. 25 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó más NH_4OH acuoso concentrado (5 mL) y la mezcla se agitó durante la noche. Los volátiles se removieron mediante concentración bajo presión reducida y el residuo se extrajo dos veces con EtOAc. La solución orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0 a 20% (20% NH_3 7 M en MeOH-EtOAc)-EtOAc) proporcionó 4–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite transparente. Rendimiento (1,58 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,26 (m, 4H), 5,12 (s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (t obs, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,42-1,63 (m, 12H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–(3–(3–aminopropil)estiril)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 2, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 2 h, proporcionó el Ejemplo **3** como un aceite transparente. Rendimiento (0,2516 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,98-7,02 (m, 3H), 2,55-2,67 (m, 6H), 1,77 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,67 (dt, *J* = 8,0, 4,4 Hz, 2H), 1,43-1,49 (m, 4H), 1,31-1,42 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 7,2, 6H).

EJEMPLO 4

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–2–METILBUTAN–2–OL



Se preparó 4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbutan–2–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 2.

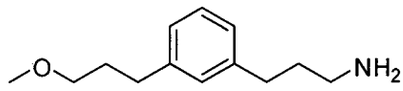
Etapa 1: El acoplamiento de 2–metilbut–3–in–2–ol con el bromuro **10** en THF a 70°C sin la utilización de tri-*o*-tolilfosfina proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–metilbut–1–inil)fenil)propil)acetamida. Rendimiento (0,5 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,17-7,28 (m, 4H), 3,16 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,76 (quint, J = 7,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–metilbut–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbut–3–in–2–ol. El producto se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 80% a 100% (10% 7 N NH_3-MeOH en EtOAc)-hexanos) para proporcionar un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,212 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,26 (m, 4H), 5,41 (br s, 1H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47-2,50 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 6H), 1,36 (br s, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbut–3–in–2–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 3,5 h, proporcionó el Ejemplo **4**. Rendimiento (0,0488 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 3H), 4,19 (br s, 1H), 2,45-2,57 (m, 6H), 1,55-1,62 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H), 1,12 (s, 6 H).

EJEMPLO 5

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3–METOXIPROPIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **4**.

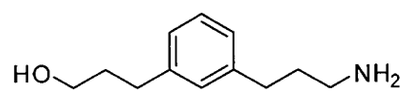
Etapa 1: El acoplamiento de 3–metoxiprop–1–ino con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenil)–propil)acetamida como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,193 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,21-7,31 (m, 4 H), 4,30 (s, 2 H), 3,31 (s, 3H), 3,16 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,56 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,77 (quint, J = 7,2 Hz, 2 H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 3–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenil)propan–1–amina como un aceite transparente. Rendimiento (0,069 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19-7,28 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H), 3,31 (s, 3H), 2,57 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,48-2,51 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 2 H), 1,36 (br s, 2 H).

Etapa 3: La hidrogenación de 3–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **4** proporcionó el Ejemplo **5**. Rendimiento (0,018 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 3H), 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,45-2,57 (m, 6H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,59 (quint, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (br s, 2H).

EJEMPLO 6

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)PROPAN–1–OL



317

Se preparó 3–(3–(3–aminopropil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **4**.

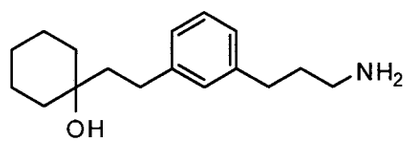
Etapa 1: El acoplamiento de prop–2–in–1–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–N–(3–(3–(3–hidroxiprop–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,148 g, 26%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (br s, 1H), 7,19-7,29 (m, 4H), 5,28 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t , *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,76 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxiprop–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 3–(3–(3–aminopropil)fenil)prop–2–in–1–ol como un aceite transparente. Rendimiento (0,073 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,27 (m, 4H), 5,28 (br s, 1H), 4,27 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47-2,49 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 4H).

Etapa 3: La hidrogenación de 3–(3–(3–aminopropil)fenil)prop–2–in–1–ol siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **4** proporcionó el Ejemplo **6** como un aceite transparente. Rendimiento (0,018 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94-6,99 (m, 3H), 4,41 (br s, 1H), 3,38 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,45-2,56 (m, 6H), 1,55-1,70 (m, 6H).

EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **4** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

Etapa 1: A una solución de bromuro **10** (2,0 g, 6,45 mmol) y 1–etinilciclohexanol (1,2 g, 9,67 mmol) en trietilamina (40 mL) se le adicionó CuI (0,0246 g, 0,129 mmol). La mezcla se desgasificó con argón durante 2-3 min, luego se adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,0905 g, 0,129 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón nuevamente luego se agitó a 70°C durante la noche bajo argón. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se suspendió en EtOAc-hexanos (50%, 50 mL). Los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (1,74 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 3,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,15-1,83 (m, 12H).

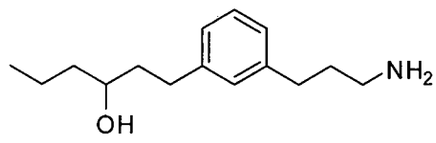
Etapa 2: Una solución de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida (0,51 g, 1,44 mmol) en MeOH (15 mL) se desgasificó con argón durante 2 min. A esta solución se le adicionó 10% Pd/C (0,075 g) y la mezcla se colocó bajo H_2 a 2,72 atm (40 PSI) sobre un agitador Parr durante la noche. Los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo como un aceite transparente. Este compuesto se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación. Rendimiento (0,509 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 3H), 3,96 (s, 1H), 3,18 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,51-2,57 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,15-1,59 (m, 12H).

Etapa 3: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 2 con la excepción de que se utilizaron 5 equivalentes de K_2CO_3 y la mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 3 h. La purificación mediante

cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH-CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo **7** como un sólido blanco. Rendimiento (0,840 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,93-6,99 (m, 3H), 3,96 (br s, 1H), 2,49-2,57 (m, 4H), 1,16-1,63 (m, 18H).

EJEMPLO 8

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)HEXAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **4**.

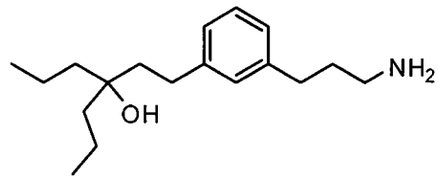
Etapa 1: El acoplamiento de hex–1–in–3–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxihex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,271 g, 41%).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxihex–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)hex–1–in–3–ol. Rendimiento (0,086 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,26 (m, 4H), 5,36 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,41 (dt, *J* = 6,4, 5,2 Hz, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,47-2,49 (m, 2H), 1,38-1,64 (m, 8H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)hex–1–in–3–ol siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **4** proporcionó el Ejemplo **8**. **Rendimiento** (0,0296 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,92-6,99 (m, 3H), 4,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 2,45-2,67 (m, 6H), 1,23-1,62 (m, 10H), 0,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

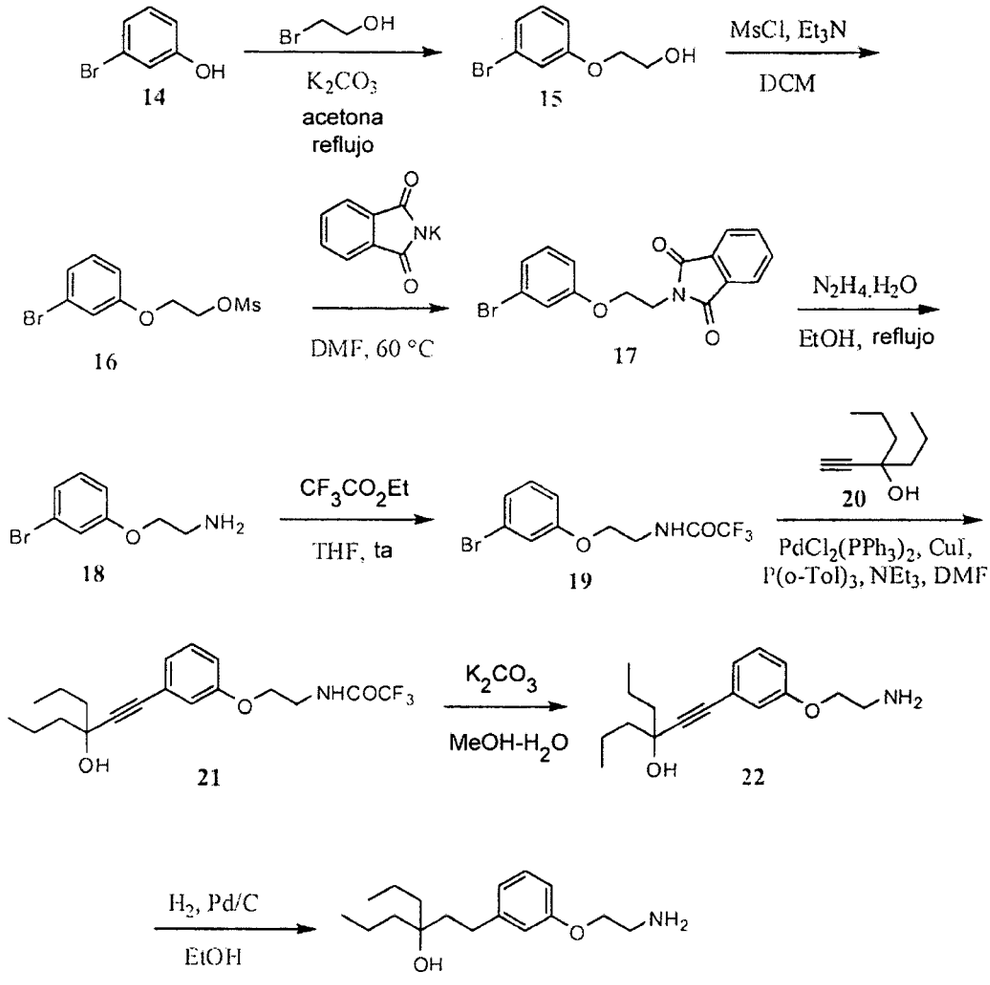
EJEMPLO 9

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 3:

ESQUEMA 3



Etapa 1: A una solución de 3–bromofenol (**14**) (36,38 g, 210,3 mmol) en acetona (175 ml) se le adicionó K_2CO_3 (0,033 g, 237 mmol) y 2–bromoetanol (20 ml, 283,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón durante 4 días. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dietil éter (150 ml) y la solución se lavó sucesivamente con agua, NaOH acuoso 10%, NaOH acuoso 5%, agua, y salmuera. La solución se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 2–(3–bromofenoxi)etanol (**15**) como un aceite marrón claro. Rendimiento (21,07 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,85 (ddd, J = 7,8, 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,11 (t, J = 12,3 Hz. 1H).

Etapa 2: A una mezcla enfriada con hielo de 2–(3–bromofenoxi)etanol (**15**) (16,06 g, 74,0 mmol) y trietilamina (9,12 g, 90,13 ml) en CH_2Cl_2 anhidro (120 ml) bajo argón se le adicionó lentamente neat cloruro de metansulfonilo (6 ml, 77,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y agua. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar metansulfonato de 2–(3–bromofenoxi)etilo (**16**) como un aceite amarronado. Este producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente reacción. Rendimiento (21,32 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 6,39 (ddd, J = 7,6, 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,08 (s, 3H).

Etapa 3: A una solución de mesilato **16** (24,05 g, 81,5 mmol) en DMF anhidra (160 ml) se le adicionó ftalimida de potasio (15,53 g, 83,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 14 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó entre hexano-EtOAc (7:1) y agua. Se formó un precipitado que se recogió mediante filtración, se lavó excesivamente con agua y

hexano, luego se secó al vacío para proporcionar *N*–(2–(3–bromofenoxi)etil)ftalimida (**17**) como cristales esponjosos blancos (22,05 g). Para recoger un segundo lote de cristales, la capa orgánica del filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en 10% EtOAc-hexanos. La solución se lavó con agua y el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó excesivamente con agua, luego hexano y se secó al vacío para proporcionar ftalimida **17** (5,65 g). Rendimiento combinado (21,18 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 3H), 6,80 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 4: A una suspensión de ftalimida **17** (22,82 g, 65,9 mmol) en EtOH absoluto (200 ml) se le adicionó hidrato de hidrazina (6 ml, 123,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo bajo argón durante 1,5 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se resuspendió en hexano (100 ml) y los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Luego el residuo se recogió en EtOH y se concentró bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió con tolueno para proporcionar la amina **18** como un aceite amarillo espeso. Rendimiento (10,63 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06-7,15 (m, 3H), 6,84 (ddd, J = 8,0, 2,5, 1,2 Hz, 1H), 3,96 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 5,09 Hz, 2H), 1,43 (s, 2H).

Etapa 5: A una solución de amina **18** (10,63 g, 49,2 mmol) en THF anhidro (80 ml) se le adicionó trifluoracetato de etilo (12 ml, 100,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 50% EtOAc-hexanos. La solución se filtró a través de una capa de un gel de sílice y se eluyó con 50% EtOAc-hexanos. La concentración bajo presión reducida proporcionó el bromuro **19** como un aceite amarillo pálido que se cristalizó luego de dejarse en reposo a

un sólido amarillo pálido. Rendimiento (13,69 g, 89%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 7,6, 2,5, 1,8 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,78 (dt, *J* = 5,5 Hz, 2H).

Etapa 6: Se acopló bromuro **19** con alquinol **20** siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo 2 con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 20 h, para proporcionar el alquino **21** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,89 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,77 (br s, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,78 (dt, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,67-1,73 (m, 4H), 1,57-1,61 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

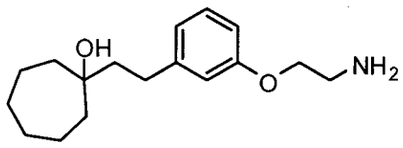
Etapa 7: Se desprotegió alquino **21** de acuerdo con el procedimiento descripto en el Ejemplo **2** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo con 5 equivalentes de K_2CO_3 a temperatura ambiente durante 7 h, seguida por la purificación mediante cromatografía flash (eluyente 90% EtOAc:(NH_3 7 M en MeOH) para proporcionar el trifluoracetato de amina **22** como un sólido de color crema. Rendimiento (5 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 6,90-6,91 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 5,13 (br s, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,42-1,60 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-*d6*) δ 159,28, 130,47, 124,49, 124,26, 117,34, 115,80, 94,78, 83,15, 71,03, 70,26, 44,86, 41,60, 17,96, 15,01, ESI MS *m/z* 276,39 $[M + H]^+$, 258,38 $[M + H - H_2O]^+$.

Etapa 8: La hidrogenación de amina **22** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo 2. Una solución del producto crudo en 10% MeOH-CH_2Cl_2 (5 mL) se filtró a través de Celite/sílice/arena. Los sólidos en el embudo se enjuagaron con más 10% MeOH-CH_2Cl_2, luego el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo **9** como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,201 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 3,98 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,07 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,58-2,62 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 7H), 1,32-1,37 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

EJEMPLO 10

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)CICLOHEPTANOL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**:

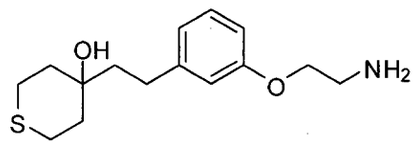
Etapa 1: Se acopló **b**romuro **19** con 1–etinilcicloheptanol siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizaron 1,5 equivalentes de alquino y trietilamina y la reacción se calentó durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, ésta se particionó entre EtOAc y agua luego las orgánicas combinadas se filtraron a través de Celite. El filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se trató con carbón activado. Luego de la filtración, la solución se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10 a 50% EtOAc-hexanos) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((1–hidroxicicloheptil)etinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite anaranjado. Rendimiento (1,078 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,2 (br s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (dt, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 6,81 (ddd, *J* = 8,4, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,72 (q, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,43 (br s, 1H), 2,05-2,11 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 8H).

Etapa 2: A una solución de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((1–hidroxicicloheptil)etinil)fenoxi)etil)acetamida (1,07 g, 2,9 mmol) en MeOH (20 mL) se le adicionó K_2CO_3 acuoso saturado (aprox. 10 mL). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente y se calentó a 50°C durante 2 h. Luego de la remoción de los volátiles mediante la concentración bajo presión reducida, la mezcla se particionó en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH-EtOAc) proporcionó 1–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)cicloheptanol como un sólido amarillo pálido. (Rendimiento 0,70 g, 88%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dt, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,4, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 3,97 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,07 (br s, 2H), 2,08-2,13 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,59-1,74 (m, 11H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)cicloheptanol siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **10** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,186 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,70 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,63-2,67 (m, 2H), 2,10 (br s, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H), 1,67-1,69 (m, 4H), 1,36-1,65 (m, 8H).

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)TETRAHIDRO–2H–TIOPIRAN–4–OL



326

Se preparó 4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **9**.

Etapa 1: El acoplamiento de 4–etiniltetrahidro–2*H*–tiopiran–4–ol con bromuro **19** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 2 con la excepción de que la reacción se llevó a cabo en THF a 60°C durante la noche. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc:heptano 1:2) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((4–hidroxitetrahidro–2*H*–tiopiran–4–il)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,822 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* =7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,87 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 0,8 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,79 (q, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,73-2,92 (m, 4H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H).

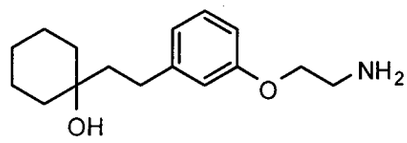
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((4–hidroxitetrahidro–2*H*–tiopiran–4–il)etinil)fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **9** con la excepción de que se utilizaron 2 equivalentes de K_2CO_3 y la reacción se calentó a 50°C durante 2 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre EtOAc y agua. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 85:14:1) proporcionó 4–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol como un sólido amorfo blanco. Rendimiento (0,41 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23-7,28 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 3H), 5,69 (br s, 1H), 3,90 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,09 (dt, *J* = 13,0, 4,6 Hz, 2H), 1,80 (quint, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,60 (br s, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizó EtOAc-MeOH (90%) como solvente

de reacción. El Ejemplo **11** se aisló como un aceite incoloro. Rendimiento (0,179 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,34-6,88 (m, 3H), 4,26 (br s, 1H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,57-2,88 (m, 4H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 2H), 1,73-1,78 (m, 2H), 1,42-1,62 (m, 6H).

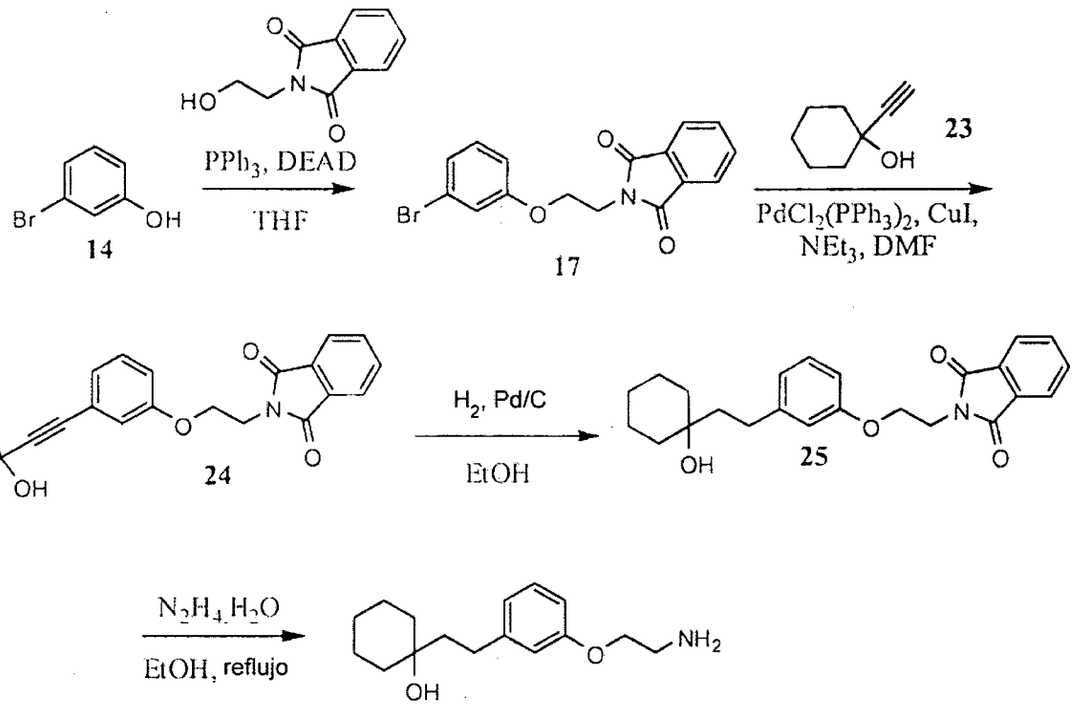
EJEMPLO 12

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 4:

ESQUEMA 4



328

Etapa 1: A una solución enfriada con hielo de 3–bromofenol (**14**) (2,0 g, 11,56 mmol), *N*–(2–hidroxietil)ftalimida (2,21 g, 11,6 mmol) y trifenil fosfina (3,03 g, 11,6 mmol) en THF anhidro (25 mL) se le adicionó lentamente azodicarboxilato de etilo (2,57 g, 12,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego de la concentración bajo presión reducida, se adicionó 50% EtOAc-hexanos (100 mL) y la mezcla se entibió hasta 60°C. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% EtOAc-hexanos) proporcionó el bromuro **17** como un sólido blanco. Rendimiento (1,92 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82-7,88 (m, 4H), 7,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06-7,09 (m, 2H), 6,87-6,90 (m, 1H), 4,22 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de bromuro **17** con 1–etinilciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **7** seguido por la purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionaron el compuesto **24** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1,22 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82-7,88 (m, 4H), 7,21 (t, J =8,0 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 5,38 (br s, 1H), 4,20 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,78-1,82 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 4H), 1,22-1,94 (m,1H).

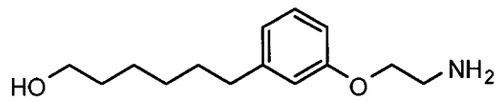
Etapa 3: La hidrogenación de compuesto **24** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **7** proporcionó el alcohol **25**. Rendimiento (0,512 g, cuant.): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81-7,88 (m, 4H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64-6,71 (m, 3H), 4,16 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (s, 1H), 2,47-2,53 (m, 4H), 1,15-1,56 (m, 10H).

Etapa 4: La desprotección del alcohol **25** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** con la excepción de que se utilizaron 5 equivalentes de hidrato de hidrazina y la reacción se calentó a 70°C durante 4 h. Luego de

enfriarse hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH-CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo **12**. Rendimiento (0,341, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73-6,75 (m, 3H), 3,96 (br s, 1H), 3,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 1,16-1,60 (m, 12H).

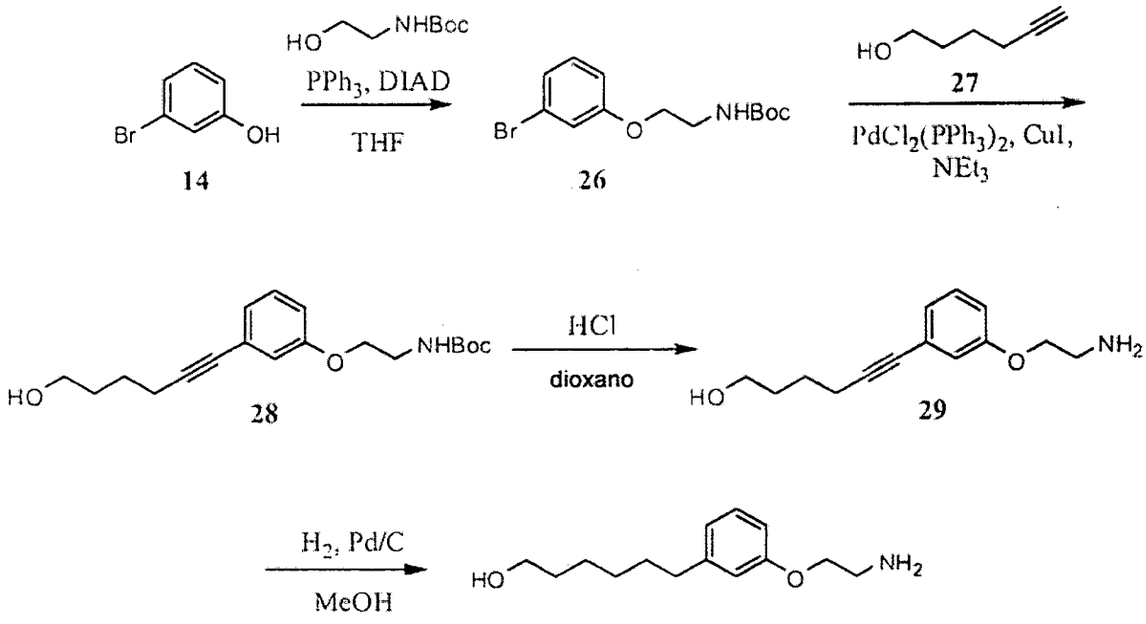
EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE 6–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)HEXAN–1–OL



Se preparó 6–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–1–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 5:

ESQUEMA 5



330

Etapa 1: A una solución de 3–bromofenol (**14**) (5,0 g, 28,9 mmol) en THF (100 mL) se le adicionó 2–hidroxietilcarbamato de *terc*–butilo (9,3 g, 161 mmol) y PPh_3 (30 g, 115 mmol). Una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (22,6 mL, 115,6 mmol) en THF (40 mL) se adicionó gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante la noche a 50°C. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (6% EtOAc-hexanos) proporcionó el bromuro **26** como un aceite incoloro. Rendimiento (8,34 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,00 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 2: A una solución desgasificada (burbujeada con N_2) de bromuro **26** (0,600 g, 1,89 mmol) y alcohol **27** (0,241 mL, 2,27 mmol) en Et_3N (20 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,040 g, 0,056 mmol) y CuI (0,011 g, 0,056 mmol). La mezcla se calentó durante la noche a 70°C. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquino **28** como un aceite marrón. Rendimiento (0,500 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 4,00 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,48-3,55 (m, 2H), 2,46 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,66-1,79 (m, 4H), 1,58 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

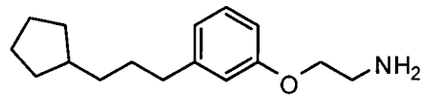
Etapa 3: Se disolvió alquino **28** (500 mg, 1,52 mmol) en HCl–dioxano (12 mL de una solución saturada) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida luego se purificó mediante HPLC Prep

utilizando el Método 2P para proporcionar el clorhidrato de amina **29** como un sólido marrón. Rendimiento (0,161 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (br s, 3H), 7,22-7,27 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 3H), 4,14 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,14-3,15 (m, 2H), 2,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,51-1,53 (m, 4H).

Etapa 4: A una solución agitada de clorhidrato de amina **29** (0,100 g, 0,42 mmol) en MeOH se le adicionó 5% Pd/C (30% p/p, 0,023 g) bajo nitrógeno. La mezcla se burbujeó con hidrógeno luego se agitó a 50°C durante 2 h bajo hidrógeno. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, los sólidos se removieron mediante la filtración a través de Celite. La torata de filtro se enjuagó con MeOH adicional y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El clorhidrato del Ejemplo **13** se aisló como un sólido de color crema. Rendimiento (0,048 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,83 (m, 3H), 4,19 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,52 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,34 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,24-1,42 (m, 4H).

EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–CICLOPENTILPROPIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(3–ciclopentilpropil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13**.

Etapa 1: El acoplamiento de prop–2–inilciclopentano con bromuro **26** y la purificación mediante cromatografía flash (15% EtOAc-hexanos) proporcionó 2–(3–(3–ciclopentilprop–1–inil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo como un sólido blanco. Rendimiento (0,500 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,91-7,21 (m, 3H), 6,80-6,84 (m, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,52 (q, *J* = 4,4

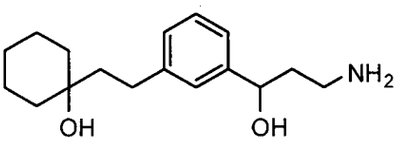
Hz, 2H), 2,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,48-1,70 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,29-1,40 (m, 2H).

Etapa 2: La desprotección de 2–(3–(3–ciclopentilprop–1–inil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo con HCl en dioxano proporcionó 2–(3–(3–ciclopentilprop–1–inil)fenoxi)etanamina como un sólido blanco. Rendimiento (0,160 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20-7,24 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 3H), 4,00 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,00 (br s, 2H), 3,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,04 (quint, *J* = 7,2, 1H), 1,71-1,78 (m, 2H), 1,44-1,62 (m, 4H), 1,20-1,31 (m, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de 2–(3–(3–ciclopentilprop–1–inil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo 13 proporcionó el trifluoracetato del Ejemplo **14** como un sólido blanco. Rendimiento (0,063 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br s, 3H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 3H), 4,09 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,42-2,53 (m, 2H), 1,62-1,73 (m, 3H), 1,38-1,58 (m, 6H), 1,22-1,28 (m, 2H), 0,92-1,04 (m, 2H).

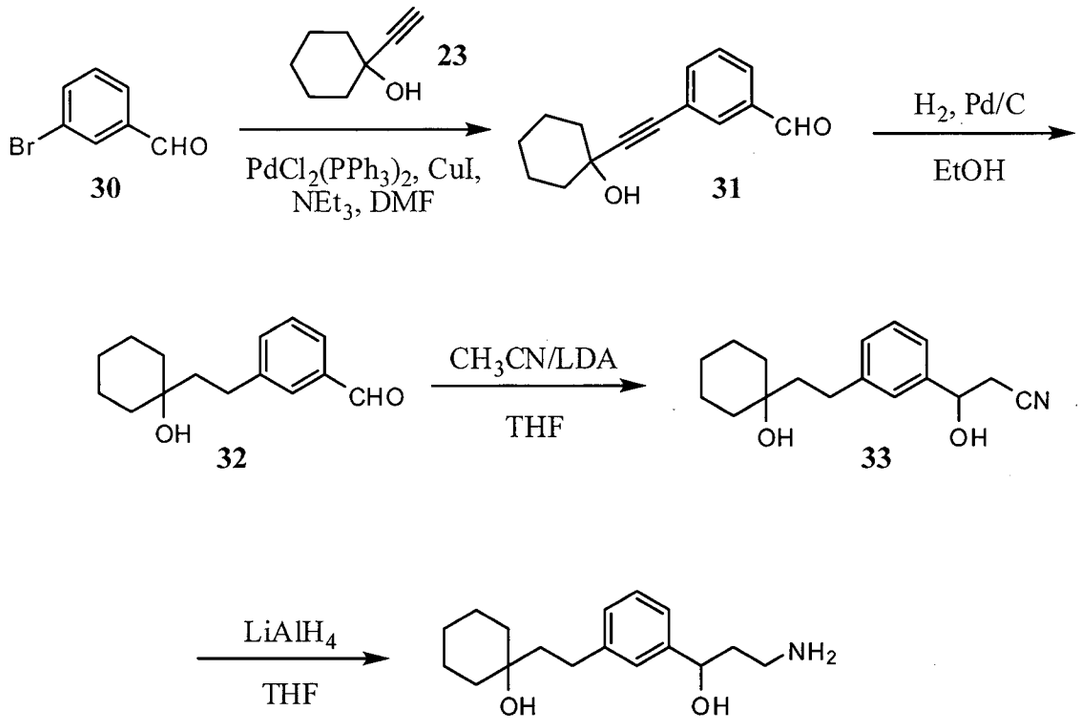
EJEMPLO 15

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 6:

ESQUEMA 6



Etapa 1: Se acopló 3–bromobenzaldehído con alquinol **23** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **7** con la excepción de que la reacción se calentó durante 2 h. Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, ésta se concentró bajo presión reducida y se particionó entre EtOAc y agua. Las orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (30% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquino **31**. Rendimiento (3,52 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,68-7,71 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 1,19-1,87 (m, 10H).

Etapa 2: Se hidrogenó alquinol **31** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizó como solvente EtOAc y la reacción se llevó a cabo durante 3 h. La purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionó el aldehído **32** como un aceite incoloro. Rendimiento

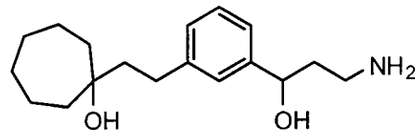
(2,82 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 7,68-7,71 (m, 2H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,68-2,72 (m, 2H), 1,19-1,63 (m, 12H).

Etapa 3: A una solución a -78°C de LDA (13,3 mL de una solución 2 M en heptano/THF/etilbenceno, 26,51 mmol) en THF anhidro (50 mL) se le adicionó lentamente acetonitrilo (1,33 mL, 25,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se adicionó por medio de una jeringa una solución de aldehído **32** (2,8 g, 12,05 mmol) en THF (30 mL). Luego de entibiarse lentamente hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (30 mL). La mezcla se particionó entre EtOAc y agua, las orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4, y la solución se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (40% EtOAc-hexanos) proporcionó la cianohidrina **33** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (2,21 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,07-7,24 (m, 4H), 5,86 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,83 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (br s, 1H), 2,74-2,88 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 2H), 1,14-1,61 (m, 12H).

Etapa 4: A una solución enfriada con hielo de cianohidrina **33** (2,2 g, 8,05 mmol) en THF anhidro (50 mL) se le adicionó lentamente por medio de una jeringa $LiAlH_4$ (10,0 mL de una solución 2 M en THF, 20 mmol). Durante la adición, se formaron precipitados y se agregó THF adicional (100 mL). La mezcla de reacción se dejó entibiar lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h luego se adicionó lentamente $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ sólido hasta que cesó la evolución del gas. Los sólidos se removieron mediante filtración luego el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH-CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo **15** como un aceite que se solidificó luego de dejarse en reposo. Rendimiento (1,15 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99-7,12 (m, 3H), 4,59-4,62 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 2,49-2,67 (m, 4H), 1,16-1,63 (m, 17H).

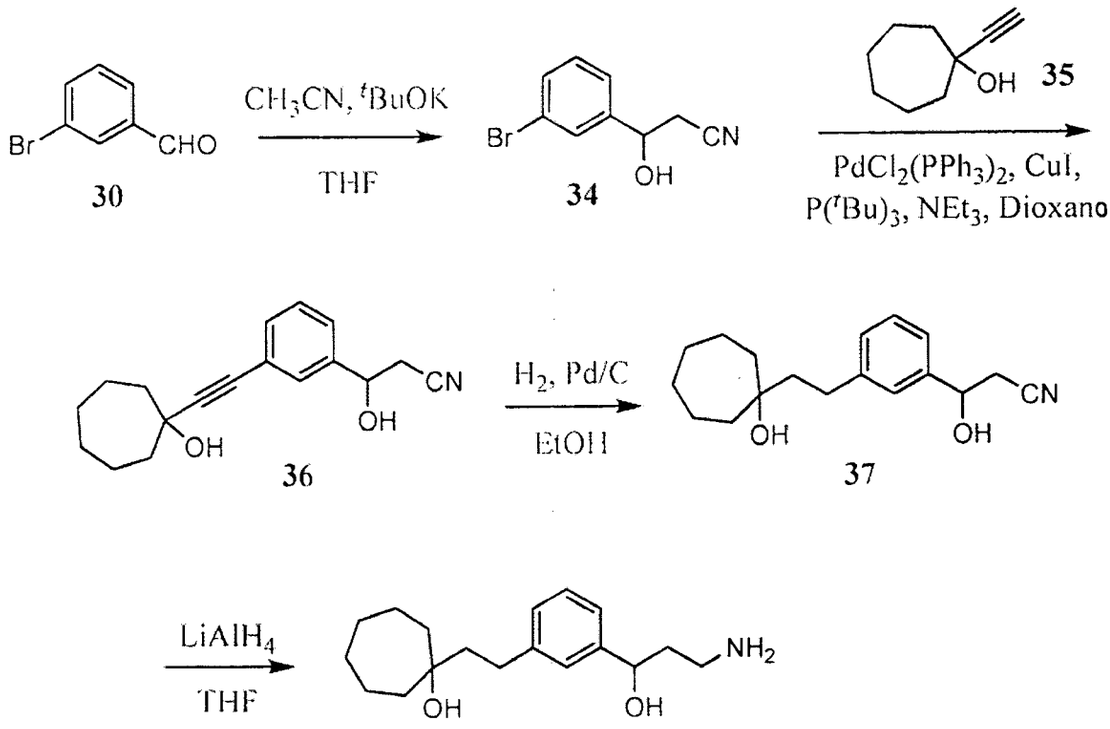
EJEMPLO 16

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOHEPTANOL



Se preparó 1-(3-(3-amino-1-hidroxipropil)fenetil)cicloheptanol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 7:

ESQUEMA 7



Etapa 1: A una solución a -50°C de *t*-butóxido de potasio (703 mL de una solución 1,0 M en THF, 703 mmol) se le adicionó por medio de una jeringa acetonitrilo (27,73 g, 675,6 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó a -50°C durante 30 min, luego se adicionó una solución de 3–bromobenzaldehído (**22**) (100 g, 540,5 mmol)

en THF (50 mL) durante 5 min. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se dejó entibiar hasta 0°C. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (250 mL) y las capas se separaron. Las orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3–(3–bromofenil)–3–hidroxipropanonitrilo (**34**) como un aceite amarillo pálido. Este material se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional. Rendimiento (117,6 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 7,6, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H).

Etapa 2: A una solución de nitrilo **34** (2,15 g, 9,5 mmol), 1–etinilcicloheptanol (**35**) (2,62 g, 19 mmol), y P(*t*-Bu)$_3$ (0,95 mL de una solución 1 M en dioxano, 0,95 mmol) en diisopropilamina (6 mL) y dioxano (30 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,33 g, 0,47 mmol) y CuI (0,090 g, 0,47 mmol). La mezcla se desgasificó (argón/vacío) luego se calentó a 45°C durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (EtOAc-hexanos 1:2 a 1:1) dos veces proporcionó el alquino **36** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (2,35 g, 87%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,46 (m, 4H), 4,99-5,04 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 2H), 1,56-2,13 (m, 12H).

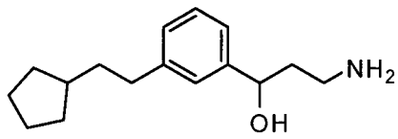
Etapa 3: Se hidrogenó alquino **36** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizó como solvente EtOAc y la reacción se agitó durante 1,5 h. El producto, diol **37**, se utilizó sin purificación. Rendimiento (1,26 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,26 (m, 4H), 4,95 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55-3,60 (m, 2H), 2,63-2,71 (m, 4H), 1,32-1,72 (m, 12H).

Etapa 4: Se redujo el diol **37** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **15**. La reacción se inactivó con NaOH (0,3 mL de una solución 50% p/p), luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía

flash (10% MeOH-CH_2Cl_2 luego 10 a 20% NH_3 7 M en MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo **16** como un aceite incoloro que se solidificó a un sólido blanco luego de dejarse en reposo. Rendimiento (aprox. 0,149 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 7,6, 5,6 Hz, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,25 (br s, 2H), 2,56-2,66 (m, 4H), 1,26-1,64 (m, 16H).

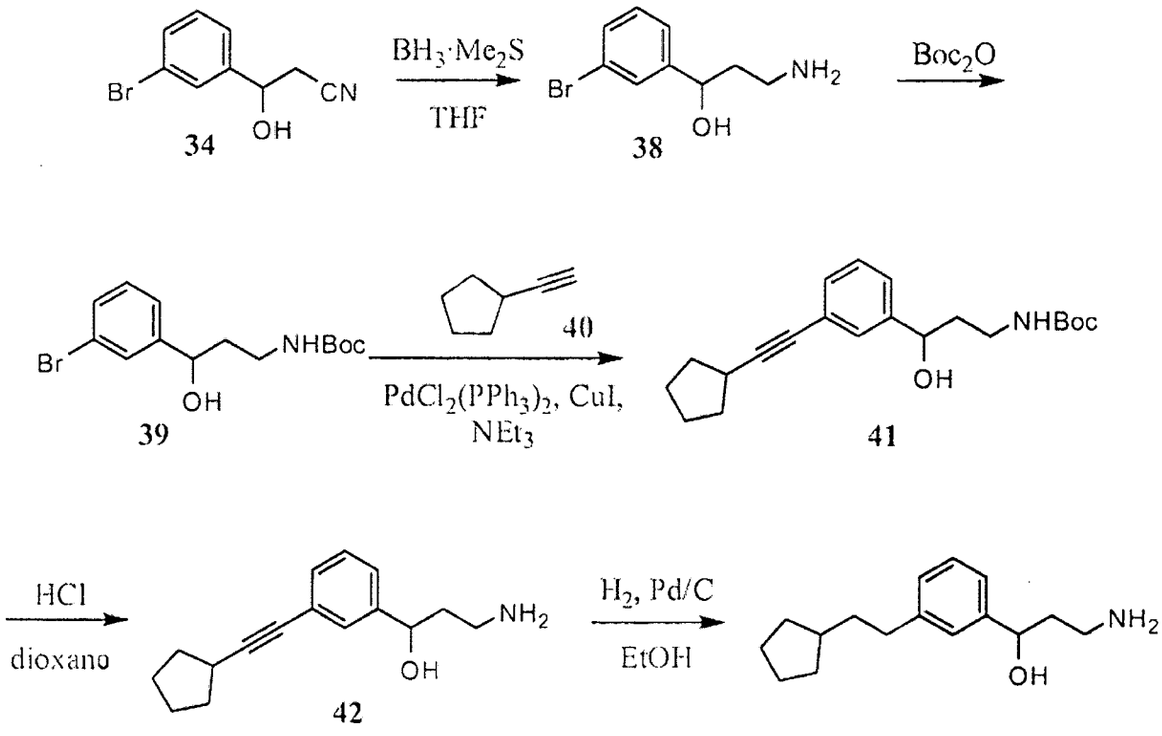
EJEMPLO 17

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(2–CICLOPENTILETIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 8:

ESQUEMA 8



Etapa 1: A una solución de 3–(3–bromofenil)–3–hidroxipropanonitrilo (**34**) (117,5 g, 519,8 mmol) en THF (300 mL) bajo argón se le adicionó complejo de borano-dimetilsulfuro (68 mL; 10,0 M en BH_3, 675,7 mmol) a través de un embudo de adición durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con la adición de HCl-MeOH (350 mL de una solución 1,25 M) durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida luego se adicionó agua y la mezcla se reguló hasta pH ~12 con una solución acuosa de NaOH 50%. La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 10% MeOH-CH_2Cl_2 y eluyó a través de una almohadilla de celite con 10% MeOH-CH_2Cl_2 luego 10% NH_3 7 M en MeOH/CH_2Cl_2 para proporcionar la amina **38**. Este material se utilizó en posteriores etapas de síntesis sin purificación adicional. Rendimiento (106 g,

87%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (m, 1H), 7,37 (dt, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,61 (m, 2H), 1,61 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Etapa 2: A una solución de amina **38** (5,628 g, 26,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le adicionó Et_3N (5,43 mL, 39,0 mmol) y dicarbonato de di–*terc*–butilo (8,52 g, 39,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (13% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–bromofenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo (**39**) como un aceite marrón espeso. Rendimiento (4,0 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 3: El acoplamiento de etinilciclopentano (**40**) con 3–(3–bromofenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo (**39**) siguiendo el método que se utilizó en el la síntesis del Ejemplo **13** proporcionó 3–(3–(ciclopentiletinil)fenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo (**41**) como un aceite marrón. Rendimiento (0,386 g, 92%).

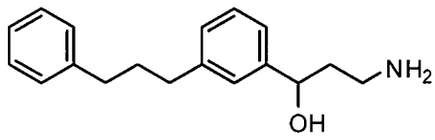
Etapa 4: La desprotección de 3–(3–(ciclopentiletinil)fenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo (**41**) siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** y la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el trifluoracetato del compuesto **42** como un sólido blanco. Rendimiento (0,15 g, 74%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,31 (m, 4H), 4,85 (dd, *J* = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,69 (quint, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,56-2,02 (m, 10H).

Etapa 5: Se hidrogenó el trifluoracetato del compuesto **42** a través del método que se utilizó en el Ejemplo **13** con la excepción de que la reacción se llevó a

cabo durante la noche a temperatura ambiente. Se aisló el trifluoracetato del Ejemplo **17** como un sólido blanco pegajoso. Rendimiento (0,094 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (br s, 3H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,03-7,11 (m, 3H), 5,48 (br s, 1H), 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,76-2,87 (m, 2H), 2,54 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,63-1,84 (m, 5H), 1,38-1,58 (m, 6H), 1,02-1,14 (m, 2H).

EJEMPLO 18

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(3–FENILPROPIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **17**:

Etapa 1: El acoplamiento de prop–2–inilbenceno con el bromuro **39** proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,404 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,45 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,20-7,29 (m, 3H), 4,87 (br s, 1H), 4,72 (br s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,51-3,54 (m, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

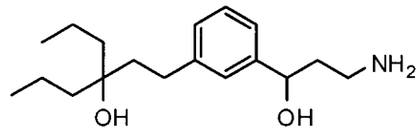
Etapa 2: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el trifluoracetato de 3–amino–1–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propan–1–ol como un sólido blanco. Rendimiento (0,114 g, 27%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (br s, 2H), 7,26-7,37 (m, 5H), 7,16-7,23 (m, 4H), 4,79 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H).

341

Etapa 3: Se hidrogenó trifluoracetato de 3–amino–1–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propan–1–ol a través del método que se utilizó en el Ejemplo **13**, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 1 h a 50°C, para proporcionar el trifluoracetato del Ejemplo **18** como un sólido blanco. Rendimiento (33%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (br s, 3H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,09-7,21 (m, 6H), 5,52 (br s, 1H), 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,67-2,89 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 4H), 1,78-1,91 (m, 4H).

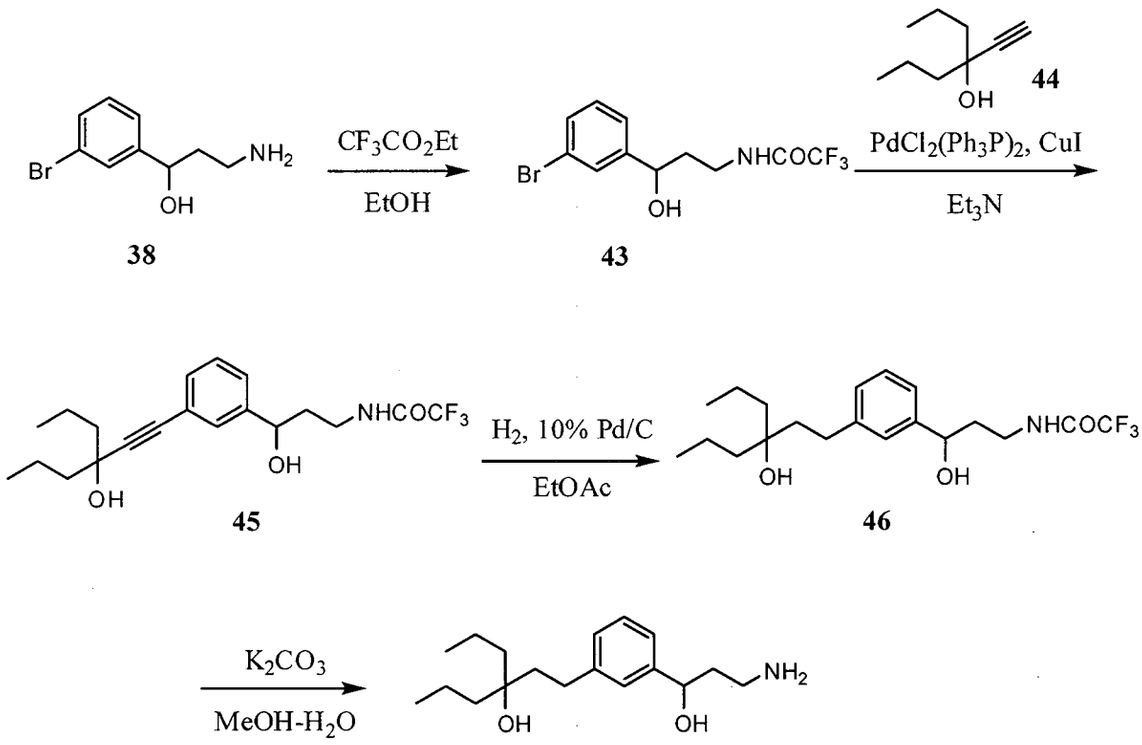
EJEMPLO 19

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 9:

ESQUEMA 9



Etapa 1: A una solución de amina **38** (1,70 g, 7,39 mmol) en EtOH (10 mL) se le adicionó trifluoracetato de etilo (10 mL). La mezcla se agitó durante 4 h luego se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionó el bromuro de arilo **43** como un aceite transparente. Rendimiento (0,820 g, 34%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 7,51 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,41 (dt, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 5,46 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55-4,60 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de 4–etinilheptan–4–ol (**44**) con el bromuro **43** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **7**. La purificación mediante cromatografía flash (40% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquino **45** como un aceite transparente. Rendimiento (0,520 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 1H), 5,39

343

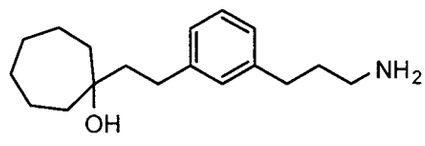
(d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,59 (dt, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 3,25 (quint, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 (quint, J = 8,0 Hz, 2H), 1,44-1,63 (m, 8H), 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de alquino **45** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que el solvente de reacción utilizado fue EtOAc y el tiempo de reacción fue 2 h. Se aisló el alcohol **46** como un aceite y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación. Rendimiento (0,519 g, cuant.): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,29 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 -2,50 (m, 2H), 1,72 -1,77 (m, 2H), 1,19-1,33 (m, 10H), 0,82 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 4: A una solución de alcohol **46** (0,510 g, 1,31 mmol) en 10% H_2O-MeOH (20 mL) se le adicionó K_2CO_3 (0,905 g, 6,55 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró bajo presión reducida luego se particionó entre EtOAc y agua. Las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo **19** como un aceite transparente. Rendimiento (0,202 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 6,98 -7,00 (m, 1H), 4,59-4,62 (m, 1H), 3,96 (br s, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H),1,53-1,65 (m, 4H), 1,22-1,36 (m, 10H), 0,84-0,86 (m, 6H).

EJEMPLO 20

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)CICLOHEPTANOL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenetil)cicloheptanol siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **7**:

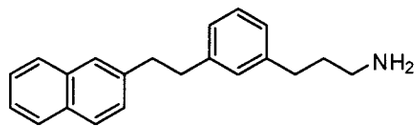
Etapa 1: Acoplamiento de 1–etinilcicloheptanol con el bromuro **10** siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **7**. La purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxicicloheptil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1,78 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 7,26 (t, *J* =7,6 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 3,16 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 1,73-1,79 (m, 4H), 1,45-1,63 (m, 8H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxicicloheptil)etinil)–fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizaron 5 equivalentes de K_2CO_3 y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La purificación mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH/CH_2Cl_2) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(2–(1–hidroxicicloheptil)etil)fenil)propil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (0,635 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,32 (m, 4H), 5,13 (s, 1H), 4,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,56-2,64 (m, 2H), 1,44-1,63 (m, 12H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 2,2,2–triflúor–N–(3–(3–(2–(1–hidroxicicloheptil)etil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **7** proporcionó el Ejemplo **19** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,305 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94-6,98 (m, 3H), 4,01 (br s, 1H), 2,47-2,58 (m, 4H), 1,32-1,62 (m, 20H).

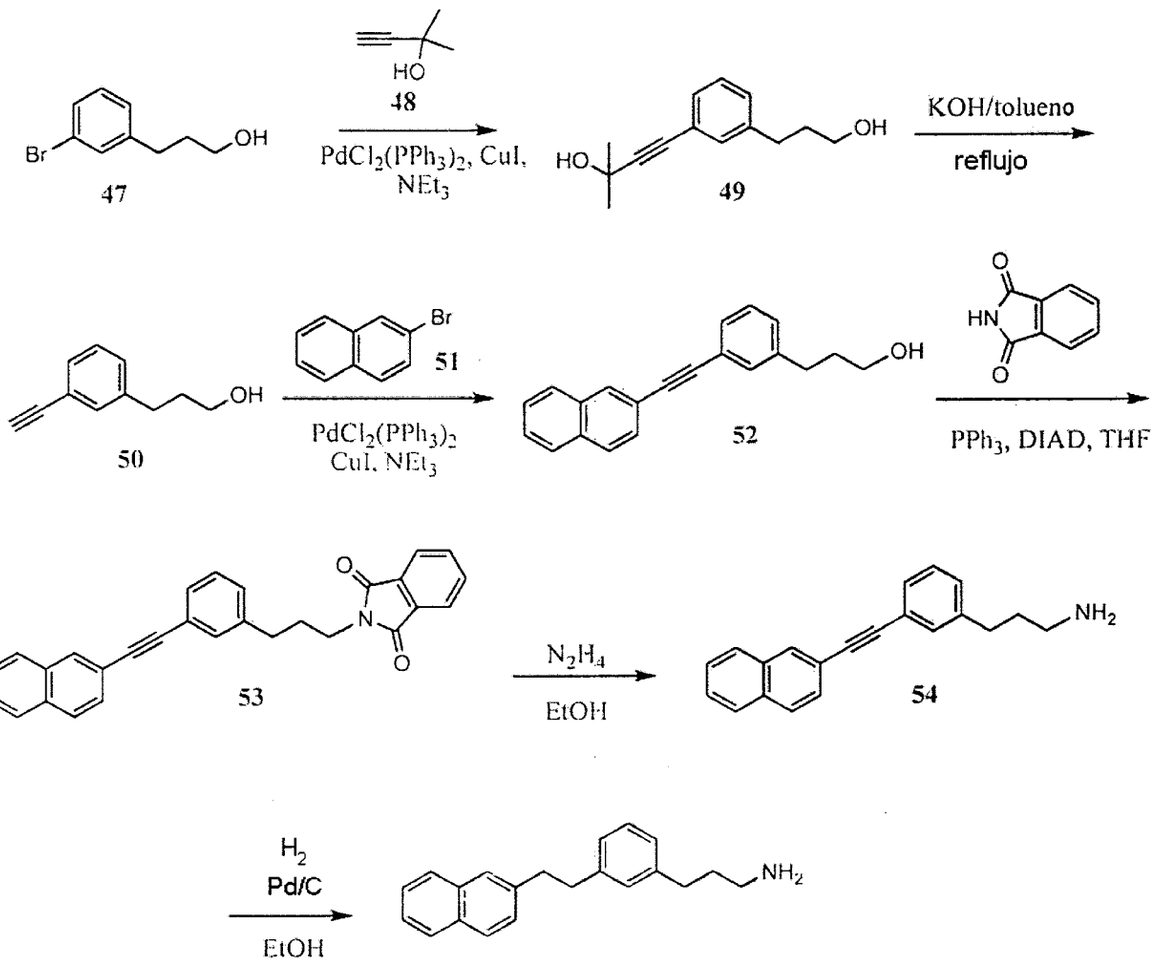
EJEMPLO 21

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–(NAFTALEN–2–IL)ETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–(naftalen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 10:

ESQUEMA 10



346

Etapa 1: A una solución desgasificada de 3–(3–bromofenil)propan–1–ol (**47**) (0,95 g, 4,5 mmol) y 2–metil–3–butin–2–ol (**48**) (1,6 mL, 16 mmol) en trietilamina (25 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_3$ (0,095 g, 0,14 mmol) y CuI (0,027 g, 0,14 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó bajo argón a 70ºC durante 15 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó con EtOAc (50 mL). Las trazas de sólidos se removieron mediante filtración luego el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10 a 100% EtOAc-hexanos) proporcionó 4–(3–(3–hidroxipropil)fenil)–2–metilbut–3–in–2–ol (**49**) como un aceite marrón claro: Rendimiento (0,78 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,29 (m, 4H), 5,46 (s, 1H), 4,48 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 3,38 (q, J = 4,0 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,46 (s, 6H).

Etapa 2: A una solución de 4–(3–(3–hidroxipropil)fenil)–2–metilbut–3–in–2–ol (**49**) (0,750 g, 3,4 mmol) en tolueno (50 mL) se le adicionó KOH en polvo (0,390 g, 7 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 45 min. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de 10-15 mL y se particionó entre EtOAc y agua. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (15% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–etinilfenil)propan–1–ol (**50**) como un aceite marrón claro. Rendimiento (0,272 g, 49%).

Etapa 3: A una solución desgasificada de alcohol **50** (0,5 g, 3,12 mmol) y 2–bromonaftaleno (**51**) (0,54 g, 2,60 mmol) en Et_3N (13 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,055 g, 0,078 mmol) y CuI (0,015 g, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 70ºC. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en

EtOAc y los sólidos se separaron mediante filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (8% EtOAc-hexanos) proporcionó el alcohol **52** como un aceite marrón. Rendimiento (0,40 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (br s, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* =8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H).

Etapa 4: A una solución de alcohol **52** (0,35 g, 1,22 mmol) en THF (20 mL) se le adicionó ftalimida (0,18 g, 1,28 mmol) y PPh_3 (0,40 g, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se le adicionó gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,32 g, 1,61 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se adicionó 20% EtOAc-heptano. La mezcla se sonicó durante 10 min luego el precipitado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquino **53** como un sólido amarillo. Rendimiento (0,40 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,76 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 2H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,79 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,09 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H).

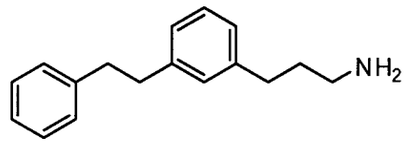
Etapa 5: A una solución de alquino **53** (0,40 g, 0,96 mmol) en EtOH (4 mL) se le adicionó hidrato de hidrazina (0,17 mL, 2,89 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó dietil éter y los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC Prep utilizando el Método 2P proporcionó la amina **54** como un sólido blanco. Rendimiento (0,12 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 8,18 (s, 1H), 7,80-7,95 (m, 3H), 7,69 (br s, 2H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,45-7,49 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,87 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 6: La hidrogenación de alquino **54** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporcionó el trifluoracetato del Ejemplo **21** como un sólido blanco. Rendimiento (0,019 g, 23%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81-7,88 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,02-3,06 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,6, 2H), 1,81 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H).

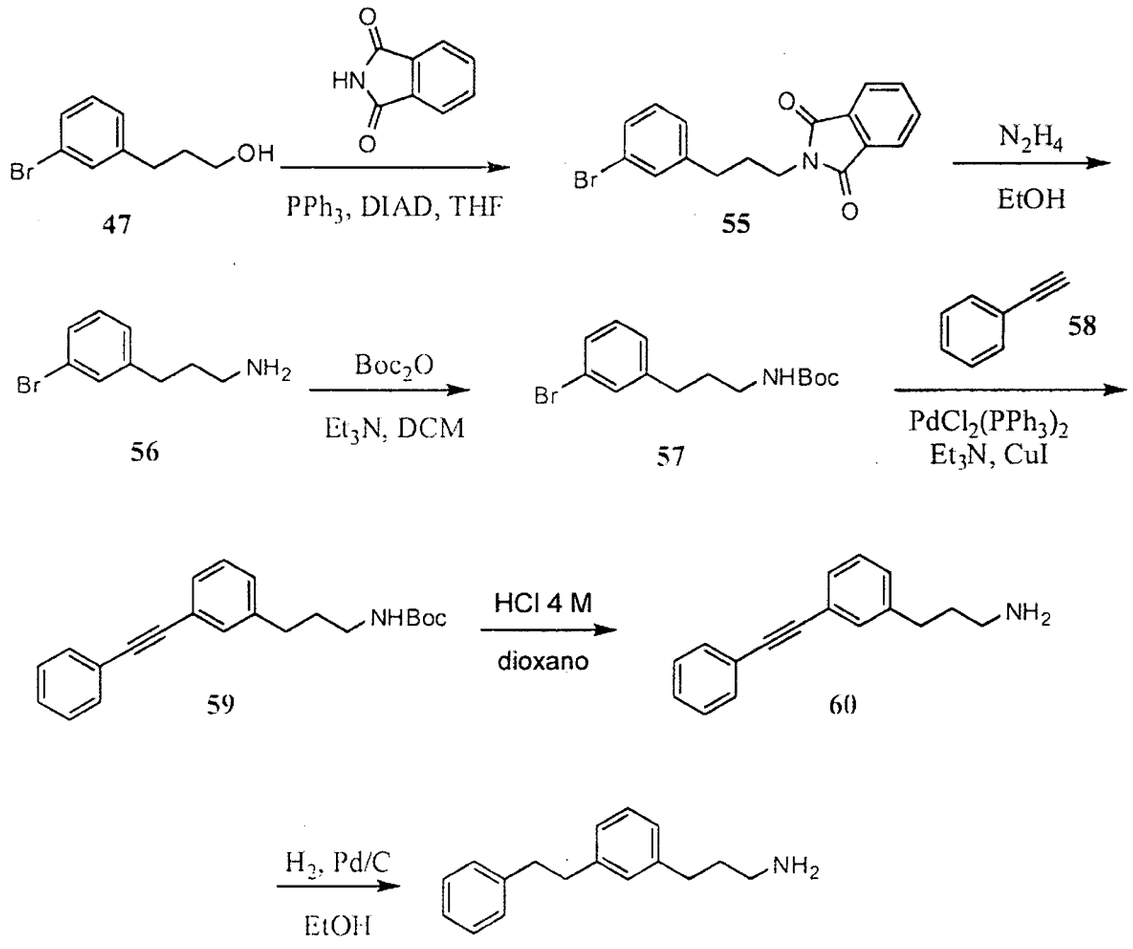
EJEMPLO 22

PREPARACIÓN DE 3–(3–FENETILFENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–fenetilfenil)propan–1–amina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 11:

ESQUEMA 11



Etapa 1: El acoplamiento de alcohol **47** con ftalimida se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo **13**, con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. La purificación mediante cromatografía flash (6% EtOAc-hexanos) proporcionó la ftalimida **55** como un sólido de color crema. Rendimiento (8,6 g, 92%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81-7,87 (m, 4H), 7,44 (s, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H).

Etapa 2: La desprotección de ftalimida **55** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **21**, con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a reflujo

durante 1,5 h, proporcionó la amina **56** como un aceite amarillo. Este compuesto se llevó a la siguiente etapa de síntesis sin purificación. Rendimiento (5,4 g, 98%).

Etapa 3: La protección de amina **56** con dicarbonato de di–*terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **17** proporcionó el carbamato **57** como un aceite amarillo claro. El carbamato **57** se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional. Rendimiento (6,97 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 7,26-7,34 (m, 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), 4,55 (br s, 1H), 3,15 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,79 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 4: El acoplamiento de fenilacetileno (**58**) con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13**. La purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(feniletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**59**) como un aceite marrón. Rendimiento (0,32 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, *J* = 7,2, 2 Hz, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (t , *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,63 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

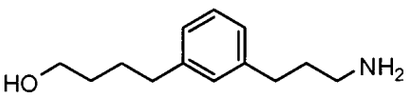
Etapa 5: La desprotección de 3–(3–(feniletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**59**) se llevó a cabo siguiendo el procedimiento utilizado en la preparación del Ejemplo **13**. La trituración a partir de dietil éter proporcionó el clorhidrato de 3–(3–(feniletinil)fenil)propan–1–amina (**60**) como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,19 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (br s, 2H), 7,55-7,57 (m, 1H), 7,21-7,46 (m, 6H), 7,21-7,30 (m, 2H), 2,77 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,66 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,93 (m, 2H).

Etapa 6: La hidrogenación de 3–(3–(feniletinil)fenil)propan–1–amina se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18**. Este compuesto se purificó mediante HPLC Prep utilizando el Método 1P para proporcionar el trifluoracetato del Ejemplo **23** como un sólido de color crema.

Rendimiento (0,080 g, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (br s, 2 H), 7,24-7,28 (3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 6,93-7,03 (m, 3H), 2,85-2,87 (m, 5H (integración baja aparente)), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,94 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H); ^{13}C RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 142,20, 141,71, 139,72, 128,62, 128,46, 128,44, 128,30, 126,55, 125,88, 125,77, 39,35, 37,84, 37,79, 32,28, 28,90,

EJEMPLO 23

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)BUTAN–1–OL



Se preparó 4–(3–(3–aminopropil)fenil)butan–1–ol siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo 2:

Etapa 1: El acoplamiento de but–3–in–1–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(4–hidroxibut–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,9 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 4,86 (br s, 1H), 3,56 (app t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47-2,56 (m, 4H), 1,76 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H).

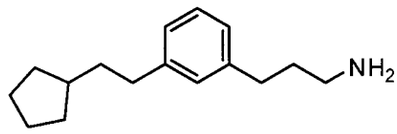
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(4–hidroxibut–1–inil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía flash (CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH 85:14:1) proporcionó 4–(3–(3–aminopropil)fenil)but–3–in–1–ol como un aceite transparente. Rendimiento (0,236 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,24 (m, 4H), 3,56 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,47-2,57 (m, 6H), 1,59 (quint, *J* = 6,9 Hz, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–(3–(3–aminopropil)fenil)but–3–in–1–ol siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo 18 proporcionó el trifluoracetato

del Ejemplo **23** como un sólido blanco. Rendimiento (0,040 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (br s, 3H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 4,37 (m, 1H), 3,27-3,41 (m, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45-2,62 (m, 4H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 1,39-1,46 (m, 2H).

EJEMPLO 24

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–CICLOPENTILETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

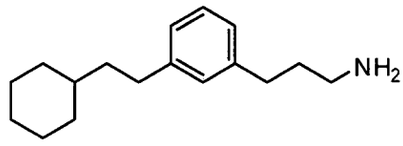
Etapa 1: El acoplamiento de etinilciclopentano con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (6% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(ciclopentiletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,70 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06-7,33 (m, 4H), 2,85 (quint, J = 7,4 Hz, 1H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,82 (quint, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 4H), 1,45 (m, 9H).

Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(ciclopentiletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiente a la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionó el trifluoracetato de 3–(3–(ciclopentiletinil)fenil)propan–1–amina como un sólido blanco. Rendimiento (0,22 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68 (br s, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 2,85 (quint, J = 7,6 Hz, 1H), 2,75 (br s, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,82 (quint, J = 7,6 Hz, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 4H).

Etapa 3: La hidrogenación de 3–(3–(ciclopentiletinil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18** proporcionó el Ejemplo **24** trifluoracetato de como un sólido blanco. Rendimiento (80 mg, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (br s, 3H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00-7,15 (m, 3H), 2,78 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,54-2,62 (m, 4H), 1,66-1,85 (m, 4H), 1,42-1,64 (m, 7H), 1,18-1,15 (m, 2H).

EJEMPLO 25

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–CICLOHEXILETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3-(3-(2-ciclohexiletil)fenil)propan-1-amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

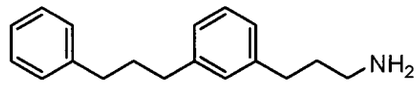
Etapa 1: El acoplamiento de etinilciclohexano con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(ciclohexiletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,50 g, 57%).

Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(ciclohexiletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el trifluoracetato de 3–(3–(ciclohexiletinil)fenil)propan–1–amina como un sólido de color crema. Rendimiento (0,21 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (br s, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,82 (quint, J = 7,2 Hz, 4H), 1,67-1,68 (m, 2H), 1,32-1,52 (m, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 3–(3–(ciclohexiletinil)fenil)propan–1–amina se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18**. La purificación mediante HPLC Prep utilizando el Método 1P proporcionó el trifluoracetato del Ejemplo **24** como un sólido blanco. Rendimiento (0,050 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (br s, 3H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,94 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,53-2,62 (m, 4H), 1,63-1,76 (m, 5H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,13-1,29 (m, 6H), 0,87-0,96 (m, 2H).

EJEMPLO 26

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3–FENILPROPIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

Etapa 1: El acoplamiento de prop–2–inilbenceno con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (6% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,85 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,43 (m, 2H), 7,35 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,10-7,28 (m, 5H), 4,52 (br s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,14-3,16 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,80 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

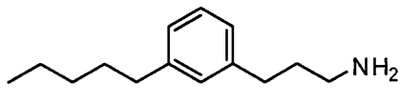
Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método -001P) proporcionaron el trifluoracetato de 3–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propan–1–amina como un sólido blanco. Rendimiento (0,45 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)

δ 7,69 (br s, 2H), 7,35-7,42 (m, 4H), 7,25-7,31 (m, 4H), 7,20-7,22 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de trifluoracetato de 3–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18** proporcionó el Ejemplo **26** el cual se purificó mediante HPLC utilizando el Método 1P para proporcionar el trifluoracetato del Ejemplo **26** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,180 g, 88%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (br s, 3H), 7,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,16-7,24 (m, 4H), 7,01-7,05 (m, 3H), 2,88 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,56-2,62 (m, 6H), 1,88-1,91 (m, 4H).

EJEMPLO 27

PREPARACIÓN DE 3–(3–PENTILFENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–pentilfenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

Etapa 1: El acoplamiento de 1–pent–1–ino con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(pent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,35 g, 58%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07-7,33 (m, 4H), 4,52 (br s, 1H), 3,14-3,15 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 2,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,79 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

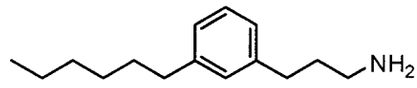
Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(pent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el trifluoracetato de 3–(3–(pent–1–inil)fenil)propan–1–amina como

un sólido blanco. Rendimiento (0,17 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (br s, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,82 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de trifluoracetato de 3–(3–(pent–1–inil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18** proporcionó el Ejemplo **27** el cual se purificó mediante HPLC para proporcionar el trifluoracetato del Ejemplo **27** como un sólido de color crema. Rendimiento (0,050 g, 20%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,72 (br s, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46-2,56 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 4H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 28

PREPARACIÓN DE 3–(3–HEXILFENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–hexilfenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

Etapa 1: El acoplamiento de hex–1–ino con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(hex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,64 g, 64%).

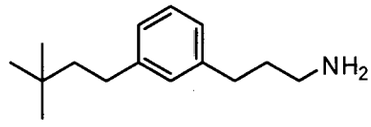
Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(hex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 4P) proporcionaron el clorhidrato de 3–(3–(hex–1–inil)fenil)propan–1–amina como un

sólido blanco. Rendimiento (0,17 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (br s, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,42 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,82 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,52 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (quint, *J* = 7,0 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de clorhidrato de 3–(3–(hex–1–inil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18** proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **28** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,085 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76 (br s, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 3H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46-2,56 (m, 2H), 1,82 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 6H), 0,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 29

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3,3–DIMETILBUTIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(3,3–dimetilbutil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

Etapa 1: El acoplamiento de 3,3–dimetilbut–1–ino con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (6% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(3,3–dimetilbut–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,43 g, 54%).

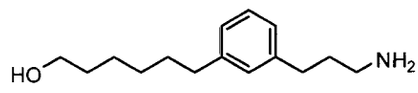
Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(3,3–dimetilbut–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiente a la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionó el trifluoracetato de 3–(3–(3,3–dimetilbut–1–inil)fenil)propan–1–amina

como un sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,08 g, 18%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (br s, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 3H), 2,75-2,77 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,29 (s, 9H).

Etapa 3: La hidrogenación de trifluoracetato de 3–(3–(hex–1–inil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **18** proporcionó el trifluoracetato del Ejemplo **29** como un sólido de color crema. Rendimiento (0,040 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (br s, 3H), 7,18-7,22 (m, 1H), 6,99-7,28 (m, 3H), 2,78 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,41-1,46 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).

EJEMPLO 30

PREPARACIÓN DE 6–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)HEXAN–1–OL



Se preparó 6–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–1–ol siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

Etapa 1: El acoplamiento de hex–5–in–1–ol con el bromuro **57** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (30% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(6–hidroxihex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un sólido blanco. Rendimiento (0,350 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,23 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 3,72 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,10-3,18 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,63-1,83 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

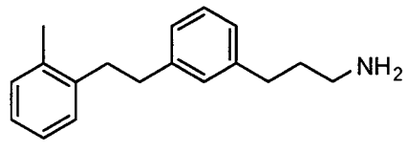
Etapa 2: La desprotección de 3–(3–(6–hidroxihex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiente a la purificación mediante HPLC Prep utilizando el Método 1P proporcionó el trifluoracetato de 3–(3–(3,3–dimetilbut–1–inil)fenil)propan–1–amina

como un sólido blanco. Rendimiento (0,140 g, 34%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,68 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t, *J* = 7,6, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,4, 2H), 2,06 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 2H).

Etapa 3: Se hidrogenó trifluoracetato de 6–(3–(3–aminopropil)fenil)hex–5–in–1–ol siguiendo el procedimiento que se utilizó en el Ejemplo **18** para proporcionar el trifluoracetato del Ejemplo **30** como un sólido blanco. Rendimiento (33%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br s, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95-7,20 (m, 3H), 4,38 (br s, 1H), 3,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 4H).

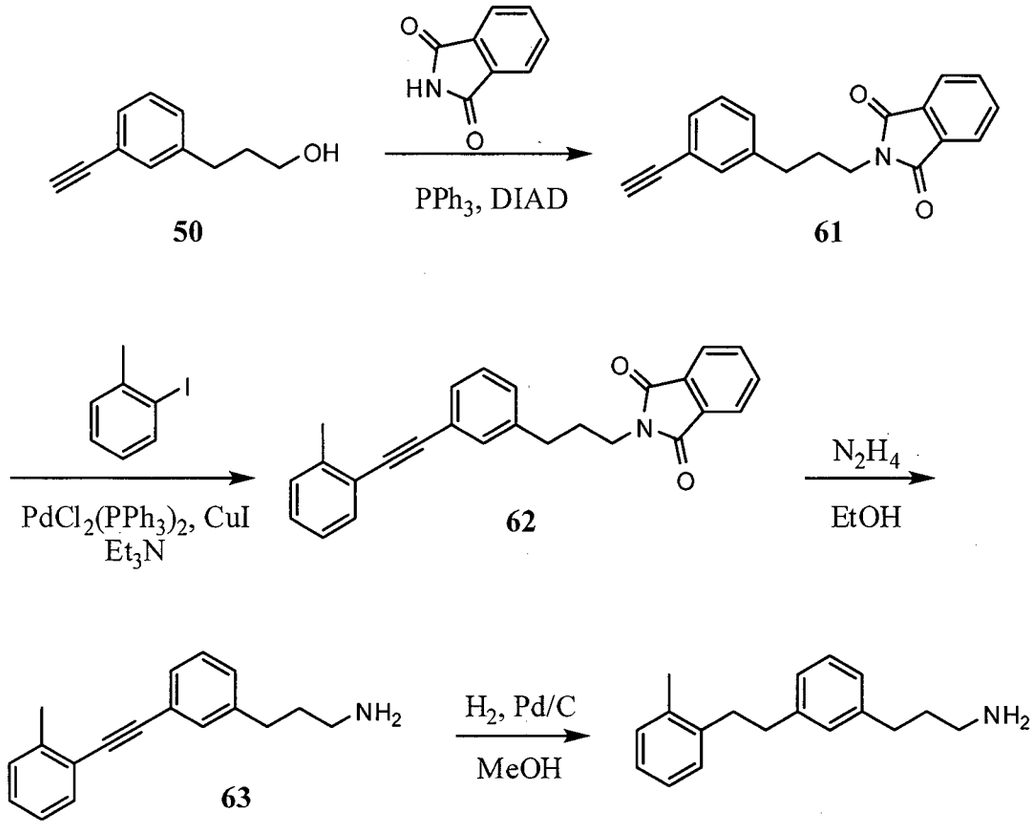
EJEMPLO 31

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–METILFENETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–metilfenetil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 12:

ESQUEMA 12



Etapa 1: El acoplamiento de alcohol **50** con ftalimida siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo **21** proporcionó el alquino **61** como un sólido amarillo. Rendimiento (6,0 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, *J* = 5,2, 2,8 Hz, 2H), 7,70 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,02 (quint, *J*= 7,2 Hz, 2H).

Etapa 2: A una solución desgasificada de alquino **61** (0,6 g, 2,07 mmol) y 2-yodo tolueno (0,543 g, 2,49 mmol) en trietil amina (25 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,0435 g, 0,062 mmol) y CuI (0,0117 g, 0,062 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 70°C. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se lavó con agua y salmuera,

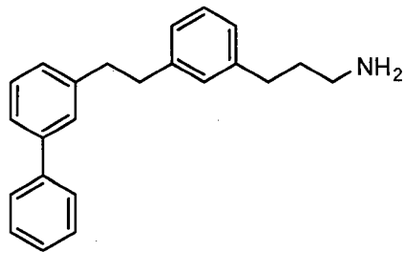
se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (15% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquino **62** como un aceite marrón. Rendimiento (0,48 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,76 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,15-7,24 (m, 5H), 3,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,02-2,09 (m, 2H).

Etapa 3: A alquino **62** (0,48 g, 1,26 mmol) en EtOH (25 mL) se le adicionó hidrato de hidrazina (0,23 mL, 3,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó dietil éter a la mezcla de reacción. El sólido formado se separó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC Prep (Método 2P) proporcionó la amina **63** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (80 mg, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,53 (m, 8H), 2,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,65-1,72 (m, 2H).

Etapa 4: Se hidrogenó 3–(3–(o–toliletinil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 17 para proporcionar el Ejemplo **31** el cual se purificó mediante HPLC para proporcionar la trifluoracetamida del Ejemplo **31** como un semi-sólido blanco. Rendimiento (0,021 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (br s, 3H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99-7,13 (m, 7H), 2,72-2,83 (m, 6H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,74-1,81 (m, 2H).

EJEMPLO 32

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–(BIFENIL–3–IL)ETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–(bifenil–3–il)etil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **21**:

Etapa 1: El acoplamiento de alcohol **50** con 3–bromobifenilo se llevó a cabo siguiendo el método que se describió en el Ejemplo 21 para proporcionar 3–(3–(bifenil–3–iletinil)fenil)propan–1–ol. La purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc-hexanos) proporcionó un aceite marrón. Rendimiento (0,560 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (br s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 6H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,70 (dt, *J* = 6,2, 5,2 Hz, 2H), 2,73 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H).

Etapa 2: El acoplamiento de 3–(3–(bifenil–3–iletinil)fenil)propan–1–ol con ftalimida se llevó a cabo siguiendo el método que se describió en el Ejemplo 21. La purificación mediante cromatografía flash (6% EtOAc-hexanos) proporcionó 2–(3–(3–(bifenil–3–iletinil)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona. Rendimiento (0,320 g, 42%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,32-7,57 (m, 8H), 7,18-7,25 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02-2,09 (m, 2H).

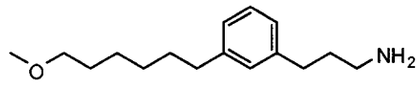
Etapa 3: La desprotección de 2–(3–(3–(bifenil–3–iletinil)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona siguiendo el método que se describió en el Ejemplo 21 seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el

trifluoracetato de trifluoracetato de 3–(3–(bifenil–3–iletinil)fenil)propan–1–amina como un sólido blanco pegajoso. Rendimiento (0,16 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (br s, 1H), 7,71-7,15 (m, 3H), 7,67 (br s, 2H), 7,38-7,55 (m, 8H), 7,28-7,30 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,86 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 4: Se hidrogenó trifluoracetato de 3–(3–(bifenil–3–iletinil)fenil)propan–1–amina utilizando el método en el Ejemplo **13** para proporcionar el trifluoracetato del Ejemplo **32** como un sólido blanco. Rendimiento (0,019 g, 23%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,60 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 4H), 7,30-7,34 (m, 4H), 7,12-7,20 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 3H), 2,84-2,93 (m, 6H), 2,48-2,53 (m, 2H), 1,52-1,11 (m, 2H).

EJEMPLO 33

PREPARACIÓN DE 3–(3–(6–METOXIHEXIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(6–metoxihexil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **22**:

Etapa 1: Se acopló bromuro de arilo **57** con 6–metoxihex–1–ino siguiendo el método que se utilizó para la preparación del Ejemplo **13**. La purificación mediante cromatografía flash (10% EtOAc-hexanos) proporcionó el 3–(3–(6–metoxihex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,20 g, 36%).

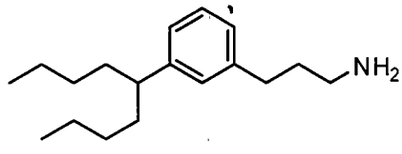
Etapa 2: Se desprotegió 3–(3–(6–metoxihex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** con la excepción de que se utilizó como cosolvente en la reacción CH_2Cl_2 (solución de dioxano–HCl:

CH_2Cl_2 7:5). La purificación mediante HPLC Prep (Método 2P) proporcionó el clorhidrato de 3–(3–(6–metoxihex–1–inil)fenil)propan–1–amina como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,050 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (br s, 3H), 7,10-7,24 (m, 4H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,98 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,63-1,73 (m, 2H).

Etapa 3: Se hidrogenó clorhidrato de 3–(3–(6–metoxihexil)fenil)propan–1–amina utilizando el método en el Ejemplo **17** para proporcionar el clorhidrato del Ejemplo **33** como un semi-sólido blanco. Rendimiento (0,025 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (br s, 3H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96-7,01 (m, 3H), 4,02 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 4H), 1,25-1,33 (m, 4H).

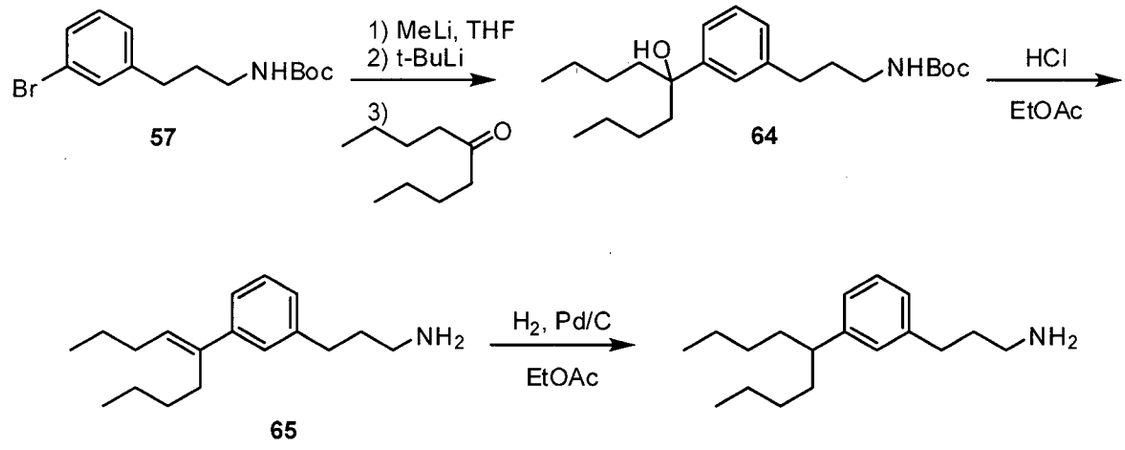
EJEMPLO 34

PREPARACIÓN DE 3–(3–(OCTAN–4–IL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(octan–4–il)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 13:

ESQUEMA 13



Etapa 1: A una a solución -78°C de compuesto **57** (0,650 g, 2,07 mmol, crudo) en THF anhidro (20 mL) se le adicionó MeLi (1,36 mL de una solución 1,6 M en dietil éter, 2,17 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se adicionó *terc*–butil litio (2,5 mL de una solución 1,7 M en pentano, 4,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 min. Se adicionó 5–nonanona (0,324 g, 2,28 mmol) a la mezcla. Luego de dejar que la mezcla se entibiara hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con la adición de NH_4Cl acuoso saturado (15 mL) y el pH se reguló hasta 5 con HCl 1 M. La mezcla se extrajo con EtOAc y las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el alcohol **64** como un aceite. Rendimiento (0,090 g, 12%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 2,92 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,59-1,74 (m, 6H), 1,37 (s, 9H), 1,15-1,23 (m, 6H), 0,84-0,91 (m, 2H), 0,77 (t, J = 8,0 Hz. 6H).

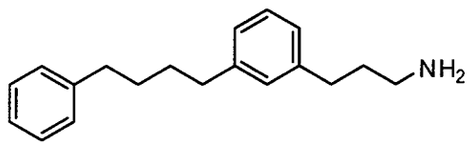
Etapa 2: Una solución de alcohol **64** (0,081 g, 0,215 mmol) en HCl (2 mL de una solución 4,2 M en EtOAc, 8,4 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la concentración bajo presión reducida, se obtuvo el

clorhidrato de alqueno **65** como un aceite y se utilizó sin purificación. (Rendimiento 0,066 g, cuant.): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (br s, 3H), 7,11-7,37 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,77-2,80 (m, 2H), 2,64 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,15 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,44 (q, J = 8,0 Hz, 2H), 1,17-1,27 (m, 4H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 0,83 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación del compuesto **65** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizó como solvente EtOAc. La purificación mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH-CH_2Cl_2) proporcionó el Ejemplo **34** como un aceite. Rendimiento (0,013 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 3H), 2,75 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,41-2,48 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 4H), 1,44 (br s, 2H), 1,05-1,34 (m, 8H), 0,84 (t, J = 8,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 35

PREPARACIÓN DE 3–(3–(4–FENILBUTIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**.

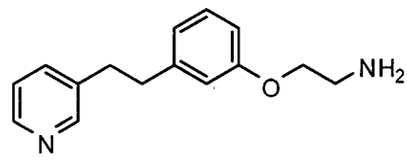
Etapa 1: Se acopló bromuro de arilo **57** con but–3–inilbenceno siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22**. La purificación mediante cromatografía flash (10% EtOAc-hexanos) proporcionó 3–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,40 g, 82%).

Etapa 2: Se desprotegió 3–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22** para proporcionar el clorhidrato de 3–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propan–1–amina como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (br s, 3H), 7,14-7,28 (m, 9H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78 (quint, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 3: Se hidrogenó clorhidrato de 3–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **17**, con la excepción de que el tiempo de la reacción fue 2 h, para proporcionar el clorhidrato del Ejemplo **35** como un sólido blanco. Rendimiento (0,040 g, 49%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (br s, 3H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,12-7,19 (m, 4H), 6,98-6,99 (m, 3H), 2,73 (t, J = 7,6, 2H), 2,56-2,59 (m, 6H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,54-1,55 (m, 4H).

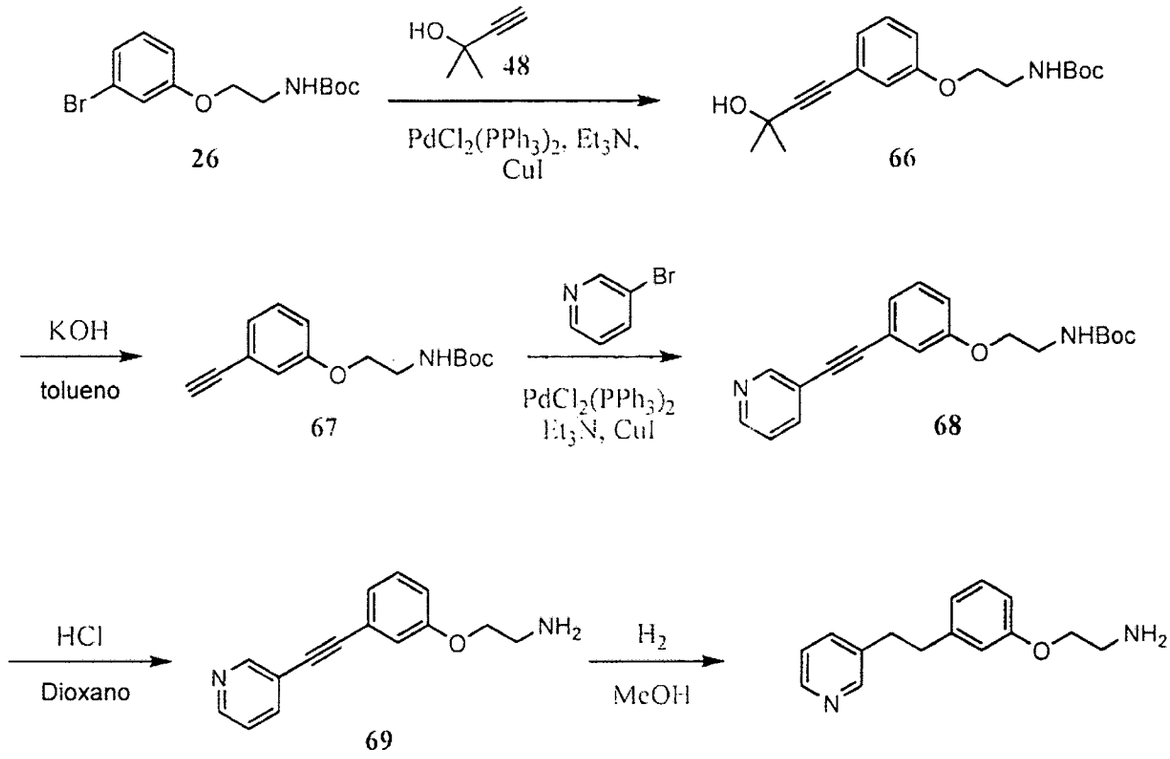
EJEMPLO 36

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–(PIRIDIN–3–IL)ETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–(piridin–3–il)etil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 14:

ESQUEMA 14



Etapa 1: El acoplamiento de bromuro **26** con 2–metilbut–3–in–2–ol (**48**) siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13 proporcionó el alquino **66** como un sólido de color amarillo crema. Rendimiento (0,90 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,21 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,4, 2,8, 0,8 Hz, 1 H), 4,97 (br s, 1H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,51-3,52 (m, 2H), 1,62, (s, 6H), 1,56(s, 9H).

Etapa 2: El tratamiento de alquino **66** con KOH siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 21 proporcionó el alquino **67** como un aceite marrón. Rendimiento (0,20 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,4, 2,8, 0,8 Hz, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49-3,54 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3: El acoplamiento de alquino **67** con 3–bromopiridina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13 proporcionó el alquino **68** como un aceite marrón.

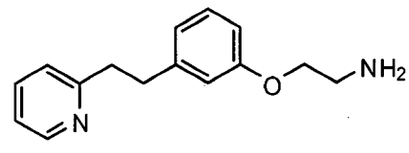
Rendimiento (0,340 g, 44%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz , 1H), 7,06 (br s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,54 (q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 4: La desprotección de alquino **68** con HCl–dioxano siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13 proporcionó el clorhidrato de amina **69** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,230 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (br s, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (br s, 3H), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,19 (dd, *J* = 10,4, 5,6 Hz, 2H).

Etapa 5: La hidrogenación de clorhidrato de amina **69** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 35. Luego de agitar durante 2 h, los sólidos se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en hidróxido de amonio concentrado. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2. Las orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo 36 como un aceite incoloro. Rendimiento (0,080 g, 39%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 7,6, 4,8, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0, 1H), 6,71-6,77 (m, 3H), 3,85 (t, *J* = 5,6, 2H), 2,82-2,84 (m, 6H).

EJEMPLO 37

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–(PIRIDIN–2–IL)ETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–(piridin–2–il)etil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 36:

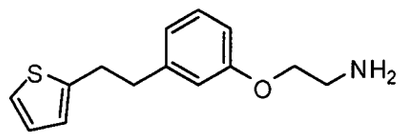
Etapa 1: El acoplamiento de alquino **67** con 2–bromopiridina se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13. La purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc-hexanos) proporcionó 2–(3–(piridin–2–iletinil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,50 g, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,63 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,21 (dt, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 6,93 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,03 (t, *J* = 5,2, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2: La desprotección de 2–(3–(piridin–2–iletinil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo con HCl–dioxano siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13 proporcionó el clorhidrato de 2–(3–(piridin–2–iletinil)fenoxi)etanamina como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (dt, *J* = 5,2, 0,8 Hz, 1H), 8,20 (br s, 3H), 7,92 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, *J* = 7,6, 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,08 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,18 (dt, *J* = 5,6, 5,2 Hz, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de clorhidrato de 2–(3–(piridin–2–iletinil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 17, con la excepción de que el tiempo de reacción fue 3 h, proporcionó el clorhidrato del Ejemplo 37 como un sólido blanco. Rendimiento (0,150 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26 (br s, 4H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,6, 1H), 6,80 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,27 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,17 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H).

EJEMPLO 38

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–(TIOFEN–2–IL)ETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 36:

Etapa 1: El acoplamiento de alquino **67** con 2–bromotiofeno se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13. La purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc-hexanos) proporcionó 2–(3–(tiofen–2–iletinil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,605 g, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dt, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 8,0, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,04 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,55 (dd, *J* = 10,0, 5,2 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

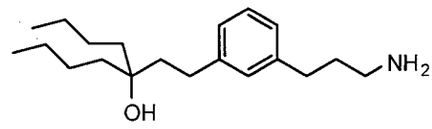
Etapa 2: La desprotección de 2–(3–(tiofen–2–iletinil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo con HCl–dioxano siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13 proporcionó el clorhidrato de 2–(3–(tiofen–2–iletinil)fenoxi)etanamina como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (br s, 3H), 7,66 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 8,4, 2,4, 1,2 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 5,2, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de clorhidrato de 2–(3–(tiofen–2–iletinil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo 13 proporcionó el clorhidrato del Ejemplo 38 como un sólido blanco. Rendimiento (0,15 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (br s, 3H), 7,27 (dd, *J* = 5,2,

1,2 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 3H), 6,77 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,16 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 3,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 39

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)NONAN–5–OL



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenetil)nonan–5–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

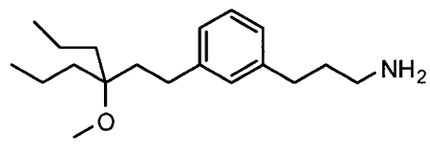
Etapa 1: El acoplamiento de 3–etinilnonan–5–ol con el bromuro **10** proporcionó *N*–(3–(3–(3–butil–3–hidroxihept–1–inil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,346 g, 22%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 5,11 (s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,43-1,62 (m, 14H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: La desprotección de *N*–(3–(3–(3–butil–3–hidroxihept–1–inil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó 5–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)nonan–5–ol como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,219 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22-7,26 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,49 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,25-1,62 (m, 14H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 5–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)nonan–5–ol proporcionó el Ejemplo **39** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,133 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 3H), 2,72 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,56-2,65 (m, 4H), 1,68-1,80 (m, 4H), 1,45-1,52 (m, 4H), 1,24-1,38 (m, 11H), 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 306,7 $[M + H]^+$, 288,6 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 40

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3–METOXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(3–metoxi–3–propilhexil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

Etapa 1: El acoplamiento de 4–etinil–4–metoxiheptano con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–metoxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,596 g, 93%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,20 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,73-1,80 (m, 2H), 1,64 (t, *J* = 8,4 Hz, 4H), 1,34-1,44 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

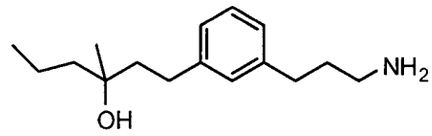
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–metoxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 3–(3–(3–metoxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propan–1–amina como un aceite transparente. Rendimiento (0,341 g, 93%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,18 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,56-1,66 (m, 6H), 1,32-1,44 (m, 6H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 3–(3–(3–metoxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propan–1–amina proporcionó el Ejemplo 40 como un aceite incoloro. Rendimiento (0,188 g, 71%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95-7,04 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H),

1,64-1,80 (m, 4H), 1,41-1,48 (m, 4H), 1,24-1,35 (m, 4H), 1,20 (br s, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). ESI MS m/z 292,5 [M + H]+.

EJEMPLO 41

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–3–METILHEXAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–metilhexan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

Etapa 1: El acoplamiento de 3–metilhex–1–in–3–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida contaminada con dímero de alquino. Rendimiento (0,699 g, >100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 3,17 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,76 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,48-1,61 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

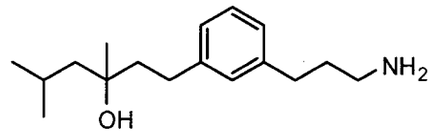
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida seguida por la purificación mediante cromatografía flash (72:8:20 a 90:10:0 EtOAc/NH_3 7 M en MeOH/hexanos) proporcionaron 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–metilhex–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,371 g, 76%, dos etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 5,29 (br s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 1,41-1,62 (m, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (br s, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–metilhex–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo **41** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,260 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 3H), 2,71

(t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,66 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 2H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,26-1,35 (br s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 250,5 $[M + H]^+$, 232,4 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 42

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–3,5–DIMETILHEXAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,5–dimetilhexan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **3**.

Etapa 1: El acoplamiento de 3,5–dimetilhex–1–in–3–ol con el bromuro **10** siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **3** (con la excepción de que el alquinol se adicionó después de la desgasificación) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3,5–dimetilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,287 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (br s, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 3H), 5,25 (s, 1H), 3,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,96 (m, 1H), 1,76 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

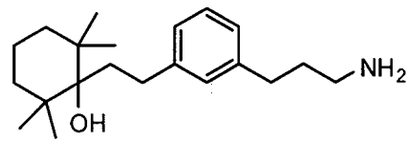
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3,5–dimetilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método del Ejemplo **3**, con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, proporcionó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,5–dimetilhex–1–in–3–ol como un aceite transparente. Rendimiento (0,141 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,27 (m, 4H), 5,25 (s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,93

(quint, J = 6,4 Hz, 1H), 1,60 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (br s, 2H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,5–dimetilhex–1–in–3–ol siguiendo el método del Ejemplo **2** seguida por cromatografía flash (5% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano), proporcionaron el Ejemplo **42** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,048 g, 41%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 3H), 2,71 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,57-2,68 (m, 4H), 1,70-1,88 (m, 5H), 1,36-1,52 (m, 5H), 1,24 (s, 3H), 0,97 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 6H). ESI MS m/z 264,5 $[M + H]^+$, 246,5 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 43

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)–2,2,6,6–TETRAMETILCICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenetil)–2,2,6,6–tetrametilciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **4**.

Etapa 1: El acoplamiento de 1–etinil–2,2,6,6–tetrametilciclohexanol con bromuro **10** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **4** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxi–2,2,6,6–tetrametilciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida como una espuma marrón claro. Rendimiento (0,192 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 3,18 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,76 (quint, J = 7,6 Hz, 2H), 1,22-1,50 (m, 6H), 1,14 (s, 6 H), 1,04 (s, 6H).

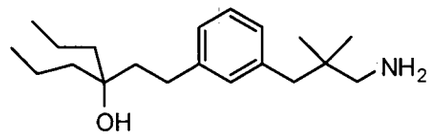
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxi–2,2,6,6–tetrametilciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el

procedimiento descripto en el Ejemplo **4**, con la excepción de que el producto se purificó mediante cromatografía flash (10% NH_3 7 M en MeOH-EtOAc), proporcionó 1–((3–(3–aminopropil)–fenil)etinil)–2,2,6,6–tetrametilciclohexanol como un sólido blanco. Rendimiento (0,016 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,27 (m, 4H), 4,92 (s, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,26-1,66 (m, 10H), 1,14 (s, 6H), 1,04 (s, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)–2,2,6,6–tetrametilciclohexanol siguiendo el método que se utilizó para el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **43** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,075 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 2,60-2,77 (m, 6H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 3H), 1,49 (br s, 3H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,11-1,22 (m, 2H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (s, 6H). ESI MS *m/z* 318,7 $[M + H]^+$, 300,7 $[M + H - H_2O]^+$.

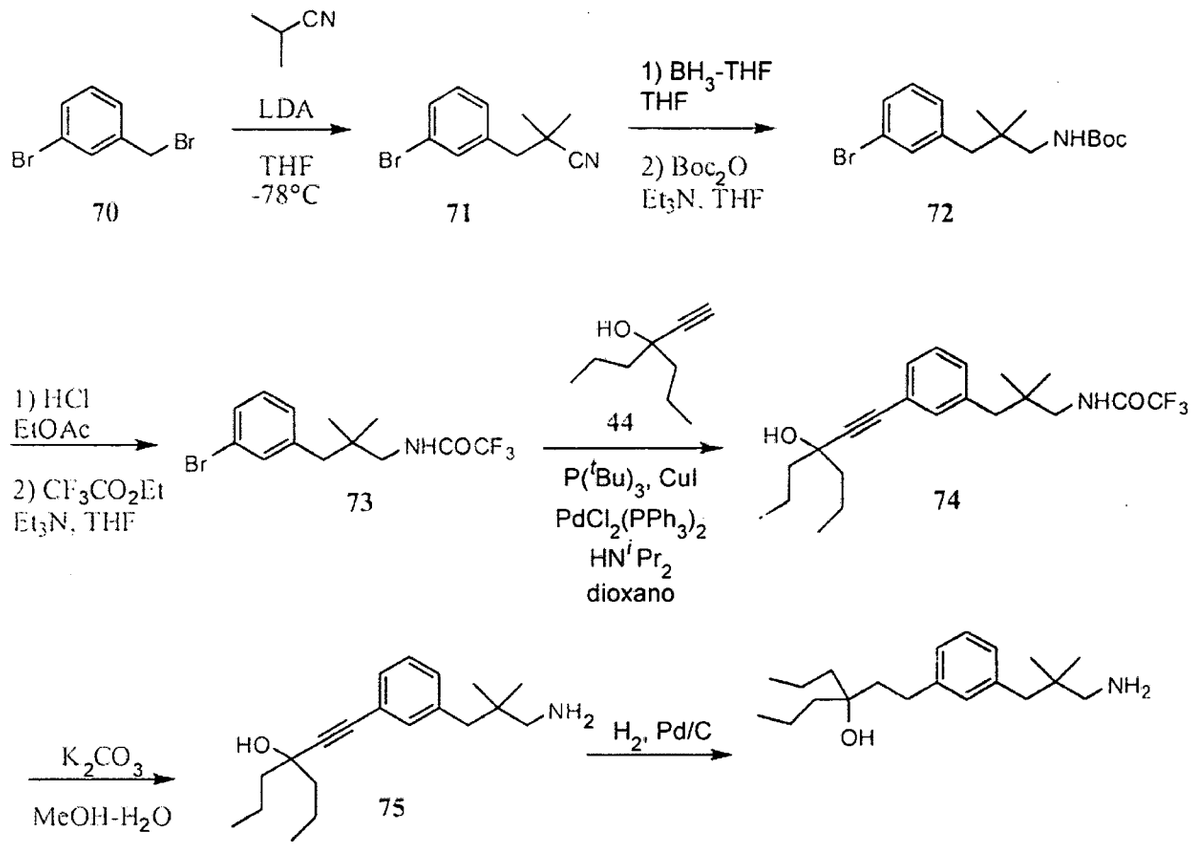
EJEMPLO 44

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–2,2–DIMETILPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–2,2–dimetilpropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 15:

ESQUEMA 15



Etapa 1: Un frasco secado en horno bajo argón se cargó con isobutironitrilo (2,15 mL, 24,0 mmol) y THF anhidro (60 mL) y se enfrió hasta -78°C. Una solución de diisopropilamida de litio (12 mL de una solución 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno, 24 mmol) se adicionó en alícuotas durante 20 min luego la reacción se agitó durante 25 min. Se adicionó bromuro de 3–bromobencilo (**70**) (3,98 g, 15,92 mmol) y el baño frío se removió. Luego de agitar durante 2 h adicionales, la reacción se inactivó con la adición lenta de agua, luego se agregó EtOAc. La capa acuosa se saturó en parte con cloruro de sodio. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el nitrilo **71** como un aceite anaranjado que posteriormente se solidificó (4,16 g, rendimiento cuant.).

Este material se utilizó en la siguiente etapa de síntesis sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,45 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,36 (s, 6H).

Etapa 2: A una mezcla enfriada con hielo de 3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropanonitrilo crudo (**71**) (3,0 g,12,6 mmol) en THF anhidro (20 mL) se le adicionó lentamente BH_3-THF (20 mL de una solución 1 M en THF, 20 mmol). La reacción se dejó entibiar lentamente y se agitó durante 19 h. La reacción se inactivó con la adición gota a gota de HCl 6 M luego se agitó durante 1,5 h. Los volátiles se removieron bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo dos veces con dietil éter luego se adicionó EtOAc y la mezcla se tornó básica con KOH acuoso 5 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropan–1–amina como un aceite amarillo claro (2,3 g). Este material se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,35 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,47 (s, 2H), 0,84 (s, 6H).

Etapa 3: Se disolvió 3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropan–1–amina cruda (2,3 g) en THF (40 mL). Se adicionaron dicarbonato de di–*terc*–butilo (2,3 g, 10,5 mmol), luego trietilamina (2,8 mL, 20,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0-35% EtOAc-hexanos) para proporcionar el bromuro de arilo **72** como un aceite incoloro. Rendimiento (3,3 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,58 (br s, 1H), 2,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,48 (s, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (s, 6H).

Etapa 4: Se disolvió 3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropilcarbamato de *terc*–butilo

(**72**) (3,2 g, 9,35 mmol) en EtOAc (55 mL), y se adicionó una solución de HCl-EtOAc (~4,2 M, 20 mL, 84 mmol). La reacción se purgó con una aguja y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Luego la reacción se diluyó con hexanos y el sólido blanco se recogió sobre un embudo de frita de vidrio. El licor madre se concentró bajo presión reducida, se suspendió en ~5-10% EtOAc-hexanos, y el sólido blanco se recogió y se combinó con el primer lote. El sólido se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar el clorhidrato de 3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropan–1–amina puro como un sólido blanco. Rendimiento (1,52 g): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 (br s, 2H), 7,37 (dq, *J* = 1,2 y 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 2,83-2,84 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,09 (s, 6H).

Etapa 5: Se disolvió clorhidrato de 3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropan–1–amina (1,52 g, 5,45 mmol) en THF anhidro (50 mL). Se adicionó lentamente Et_3N (1,5 mL, 10,76 mmol) para producir una suspensión blanca. Se agregó trifluoracetato de etilo (2 mL, 16,8 mmol) y la mezcla se agitó a temp ambiente durante 15,5 h. Se agregaron trifluoracetato de etilo adicional (~0,75 mL, 6,2 mmol) y trietilamina (0,75 mL, 5,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El producto se recogió en EtOAc y la solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (2X) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar *N*–(3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropil)–2,2,2–trifluoracetamida (**73**) como un aceite amarillo. Rendimiento (1,84 g, 58% de rendimiento para las dos etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (dt, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,16 (br s, 1H), 3,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

Etapa 6: Se acopló *N*–(3–(3–bromofenil)–2,2–dimetilpropil)–2,2,2–trifluoracetamida (**73**) (0,489 g, 1,45 mmol) con 4–etinilheptan–4–ol (**44**) (0,28 g,

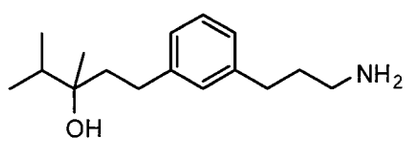
2,0 mmol) siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **16** y el producto se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0 a 50% EtOAc-hexanos) para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–2,2–dimetilpropil)acetamida (**74**) como un aceite amarillo. Rendimiento (0,350 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20-7,25 (m, 3H), 7,12-7,15 (m, 1H), 3,19 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,58-1,71 (m, 8H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 0,85 (s, 6H).

Etapa 7: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–2,2–dimetilpropil)acetamida (**74**) (0,345 g, 0,87 mmol) se llevó a cabo siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **2** y el producto se purificó mediante cromatografía flash (90 a 100% EtOAc-hexanos luego 10% NH_3 3,5 M en MeOH-EtOAc) para proporcionar el alquino **75** como un aceite junto con el material de partida recuperado. Rendimiento (0,0847 g, 32% de rendimiento): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19-7,24 (m, 3H), 7,11-7,13 (m, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,56-1,72 (m, 8H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H), 0,85 (s, 6H).

Etapa 8: La hidrogenación de alquino **75** siguiendo el método que se utilizó para el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **44** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,077 g, 99%): 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 2,40 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,43 (br s, 2H), 1,21-1,34 (m, 8H), 0,83 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,71 (s, 6H). ESI MS *m/z* 306,4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 45

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–3,4–DIMETILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4–dimetilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

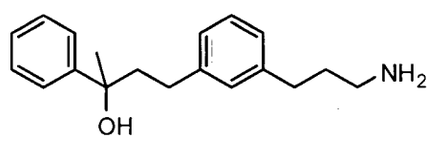
Etapa 1: El acoplamiento de 3,4–dimetilpent–1–in–3–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3,4–dimetilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite ámbar. Rendimiento (0,98 g, 89%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15-7,25 (m, 4H), 3,27-3,31 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,82-1,90 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3,4–dimetilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4–dimetilpent–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,456 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15-7,25 (m, 4H), 2,60-2,65 (m, 4H), 1,85(quint, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4–dimetilpent–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo 45 como un aceite incoloro. Rendimiento (0,384 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 3H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,69 (m, 4H), 1,70-1,82 (m, 5H), 1,50 (br s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,93 (dd, *J* = 12,4, 6,8 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 250,5 $[M + H]^+$, 232,5 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 46

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–2–FENILBUTAN–2–OL



Se preparó 4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–fenilbutan–2–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **4**.

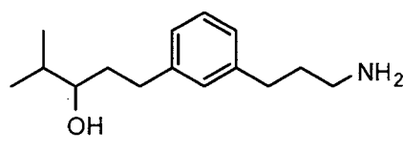
Etapa 1: El acoplamiento de 2–fenilbut–3–in–2–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–fenilbut–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (br s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (m, 4H), 6,15 (s, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,69 (s, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–fenilbut–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–fenilbut–3–in–2–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,122 g, 27% para las dos etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60-7,63 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 7H), 6,16 (br s, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,56-1,63 (m, 2H), 1,34 (br s, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–fenilbut–3–in–2–ol proporcionó el Ejemplo **46** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,073 g, 71%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,42 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H), 7,14-7,29 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 3H), 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,46-2,57 (m, 3H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 5H), 1,51 (s, 3H). ESI MS *m/z* 284,5 $[M + H]^+$, 266,5 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 47

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–4–METILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–4–metilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **4**.

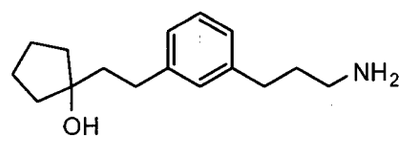
Etapa 1: El acoplamiento de 4–metilpent–1–in–3–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–4–metilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo contaminada con dímero de alquino que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 5,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,16 (dt, *J* = 6,8, 6,0 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,70-1,81 (m, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–4–metilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–4–metilpent–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (10,174 g, 47%, dos etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,27 (m, 4H), 4,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,63 (m, 4H), 1,88 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–4–metilpent–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo **47** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,091 g, 58%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,04 (m, 3H), 3,37 (ddd, *J* = 8,8, 4,8, 3,2 Hz, 1H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,65 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 3H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,52 (br s, 3H), 0,90 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 236,4 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 48

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)CICLOPENTANOL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclopentanol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **4**.

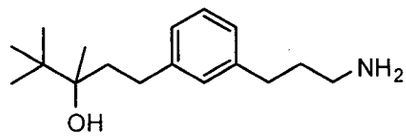
Etapa 1: El acoplamiento de 1–etinilciclopentanol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxiciclopentil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa: ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15-7,25 (m, 4H), 3,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97-2,00 (m, 2H), 1,73-1,91 (m, 8H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxiciclopentil)–etinil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)ciclopentanol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,478 g, 62% para las dos etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,34 (m, 4H), 2,59-2,64 (m, 4H), 1,97-2,00 (m, 4H), 1,71-1,87 (m, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)ciclopentanol proporcionó el Ejemplo **48** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,261 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 3H), 2,69-2,76 (m, 4H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,56-1,72 (m, 6H), 1,37 (br s, 3H). ESI MS *m/z* 248,5 $[M + H]^+$, 230,4 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 49

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–3,4,4–TRIMETILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4,4–trimetilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

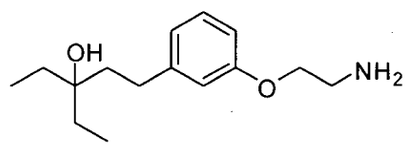
Etapa 1: El acoplamiento de 3,4,4–trimetilpent–1–in–3–ol con el bromuro **10** en una mezcla 1:1 de DMF y trietilamina proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3,4,4–trimetilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite anaranjado. Rendimiento (0,84 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15-7,25 (m, 4H), 3,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,86 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,09 (br s, 9H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3,4,4–trimetilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4,4–trimetilpent–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,493 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,24 (m, 4H), 2,60-2,65 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3,4,4–trimetilpent–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo **49** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,388 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 3H), 2,70-2,79 (m, 3H), 2,58-2,68 (m, 3H), 1,67-1,87 (m, 4H), 1,31 (br s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,94 (s, 9H). ESI MS *m/z* 264,6 $[M + H]^+$, 246,5 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 50

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)–3–ETILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–3–etilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

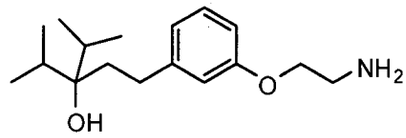
Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de 3–etilpent–1–in–3–ol con el bromuro **19**, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 50% EtOAc/hexanos) proporcionaron *N*–(2–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida como un sólido ámbar. Rendimiento (2,1 g, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (m, 1H), 7,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 – 6,96 (m, 3H), 5,12 (s, 1H), 4,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,53 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,54 – 1,65 (m, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 2: La hidrogenación de *N*–(2–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida, seguida por cromatografía flash (gradiente 5 – 20% EtoAc/hexanos) proporcionaron *N*–(2–(3–(3–etil–3–hidroxipentil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida como un sólido ceroso amarillo pálido. Rendimiento (2,06 g, 97%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,76 (m, 3H), 4,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,53 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,45 – 2,50 (m, 2H), 1,49 – 1,55 (m, 2H), 1,36 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H), 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de *N*–(2–(3–(3–etil–3–hidroxipentil)fenoxi)–etil)–2,2,2–trifluoracetamida seguida por cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron el Ejemplo **50** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,557 g, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,73 (m, 3H), 3,91 (brs, 1H), 3,85 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,45 – 2,49 (m, 2H), 1,50 – 1,56 (m, 2H), 1,43 (brs, 2H), 1,36 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H), 0,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 51

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)–3–ISOPROPIL–4–METILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–3–isopropil–4–metilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

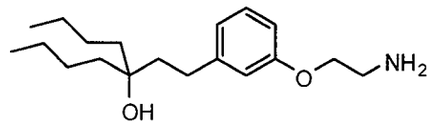
Etapa 1: El acoplamiento de 3–isopropil–4–metilpent–1–in–3–ol con el bromuro **19** siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **9** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 20 h, proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–isopropil–4–metilpent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite que se solidificó luego de dejarse en reposo. Rendimiento (0,94 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,85 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,79 (dt, *J* = 5,1 Hz, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,80 (s, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–isopropil–4–metilpent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–3–isopropil–4–metilpent–1–in–3–ol como un sólido blanco. Rendimiento (0,529 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,87-6,88 (m, 1H), 4,83 (br s, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,47 (br s, 2H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,29, 130,48, 124,58, 124,32, 117,46, 115,72, 92,60, 84,54, 76,74, 71,04, 41,62, 34,95, 18,98, 17,21, ESI MS *m/z* 276,39 $[M + H]^+$, 258,37 $[M + H - H_2O]^+$.

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–3–isopropil–4–metilpent–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo **51** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,238 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,69-6,80 (m, 3H), 3,96 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 2H), 1,43 (br s, 3H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 12H). ESI MS *m/z* 280,6 $[M + H]^+$, 262,5 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 52

PREPARACIÓN DE 5–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)NONAN–5–OL



Se preparó 5–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)nonan–5–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

Etapa 1: El acoplamiento de 5–etinilnonan–5–ol con el bromuro **19** proporcionó *N*–(2–(3–(3–butil–3–hidroxihept–1–inil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida. Rendimiento (1,06 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 7,6 y 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 8,4, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (br s, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,79 (dt, *J* = 5,3 Hz, 2H), 1,96 (s, 1H), 1,70-1,75 (m, 4H), 1,50-1,58 (m, 4H), 1,34-1,43 (m, 4H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

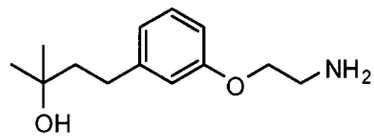
Etapa 2: La desprotección de *N*–(2–(3–(3–butil–3–hidroxihept–1–inil)–fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó 5–((3–(2–aminoetoxi)fenil)–etinil)nonan–5–ol como un aceite incoloro que se solidificó luego de dejarse en reposo. Rendimiento (0,695 g, 92%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 6,90-6,91 (m, 1H), 6,85-6,86 (m, 1H), 5,13 (br s, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,52-1,60 (m, 6H), 1,40-1,49 (m, 4H), 1,25-1,34 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,28, 130,49,

124,50, 124,26, 117,35, 115,76, 94,87, 83,08, 71,03, 70,27, 42,19, 41,60, 26,85, 23,15, 14,74, ESI MS *m/z* 304,42 $[M + H]^+$, 286,42 $[M + H - H_2O]^+$.

Etapa 3: La hidrogenación de 5–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)nonan–5–ol proporcionó el Ejemplo **52** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,154 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,69-6,81 (m, 3H), 3,97 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 4H), 1,36-1,42 (br s, 3H), 1,24-1,36 (m, 8H), 0,91 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 308,6 $[M + H]^+$, 290,6 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 53

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)–2–METILBUTAN–2–OL



Se preparó 4–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–2–metilbutan–2–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

Etapa 1: El acoplamiento de 2–metilbut–3–in–2–ol con el bromuro **10** siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **9** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 19 h, proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–metilbut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida. Rendimiento (0,667 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (dt, *J* = 7,6 y 1,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 8,2, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (br s, 1H), 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,80 (dt, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,61 (s, 6H).

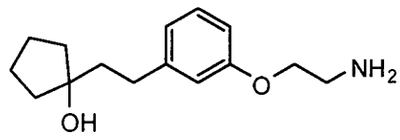
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–metilbut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 4–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–2–metilbut–3–in–2–ol como un sólido blanco. Rendimiento (0,240 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,86-6,88 (m, 1H), 5,43 (br s, 1H), 3,89 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,45 (br s, 2H), 1,44 (s, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,27, 130,45, 124,38, 124,20, 117,21, 116,00, 96,57, 80,99, 71,03, 64,27, 41,59, 32,28, ESI MS *m/z* 220,31 $[M + H]^+$, 202,28 $[M + H - H_2O]^+$; HPLC (Método A) t_R = 2,79 min.

Etapa 3: La hidrogenación de 4–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–2–metilbut–3–in–2–ol proporcionó el Ejemplo **53** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,143 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70-6,82 (m, 3H), 3,97 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,63-2,70 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (s, 6H). ESI MS *m/z* 224,4 $[M + H]^+$, 206,3 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 54

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)CICLOPENTANOL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclopentanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

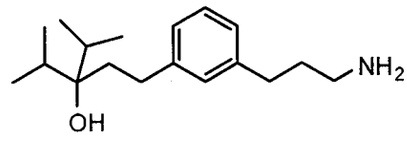
Etapa 1: El acoplamiento de 1–etinilciclopentanol con el bromuro **19** siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **9** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 19,5 h, proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((1–hidroxiciclopentil)etinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (1,055 g, 92%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 6,85 (ddd, J = 8,4, 2,7, 1,0 Hz, 1H), 6,72 (br s, 1H), 4,09 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,78 (dt, J = 5,1 Hz, 2H), 2,00-2,09 (m, 4H), 1,76-1,93 (m, 5H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((1–hidroxiciclopentil)etinil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 1–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)ciclopentanol como un aceite que se solidificó luego de dejarse en reposo. Rendimiento (0,502 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88-6,94 (m, 3H), 5,28 (br s, 1H), 3,89 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,83 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,82-1,89 (m, 4H), 1,63-1,74 (m, 4H), 1,48 (br s, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,27, 130,45, 124,50, 124,18, 117,20, 115,93, 95,65, 81,97, 73,44, 71,01, 42,66, 41,58, 23,75, ESI MS *m/z* 246,33 $[M + H]^+$, 228,30 $[M + H - H_2O]^+$; HPLC (Método A) t_R = 4,19 min.

Etapa 3: La hidrogenación de 1–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)ciclopentanol proporcionó el Ejemplo **54** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,353 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68-6,81 (m, 3H), 3,95 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,04 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,86 (m , 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,40-1,72 (m, 9H). ESI MS *m/z* 250,4 $[M + H]^+$, 232,4 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 55

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–3–ISOPROPIL–4–METILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–isopropil–4–metilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2** y **13**.

Etapa 1: El acoplamiento de 3–isopropil–4–metilpent–1–in–3–ol con el bromuro **10** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–isopropil–4–metilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un

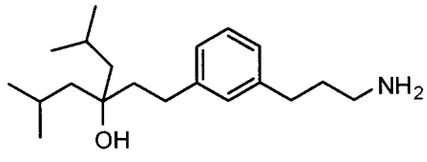
aceite amarillo pálido. Rendimiento (1,375 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 3,17 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,86 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,76 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–isopropil–4–metilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** seguida por cromatografía flash (CH_2Cl_2:NH_3 7 M 9:1 en MeOH) proporcionaron 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–isopropil–4–metilpent–1–in–3–ol como un aceite transparente. Rendimiento (0,835 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,26 (m, 4H), 4,82 (br s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47-2,52 (m, 2H), 1,86 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,59 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,56 (br.s, 2H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,03 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–isopropil–4–metilpent–1–in–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **55** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,538 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,60 (m, 3H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,65 (m, 4H), 1,92-2,04 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 4H), 1,30-1,40 (br s, 3H), 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 12H). ESI MS *m/z* 278,6 $[M + H]^+$, 260,5 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 56

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)–2,6–DIMETILHEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–aminopropil)fenetil)–2,6–dimetilheptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **55**.

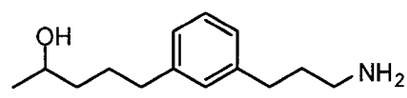
Etapa 1: El acoplamiento de 4–etinil–2,6–dimetilheptan–4–ol con el bromuro **10** proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–isobutil–5–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1,25 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,14-7,28 (m, 4H), 5,02 (s, 1H), 3,17 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,75 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,47-1,56 (m, 4H), 0,86-0,98 (m, 12H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–isobutil–5–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 4–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)–2,6–dimetilheptan–4–ol como un aceite transparente. Rendimiento (0,73 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 7,22-7,26 (m, 1H), 7,12-7,18 (m, 3H), 5,04 (br s, 1H), 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,47-1,62 (m, 6H), 0,98 (m, 6H), 0,96 (m, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)–2,6–dimetilheptan–4–ol proporcionó el Ejemplo **56** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,559 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 3H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,56-2,65 (m, 4H), 1,72-1,88 (m, 6H), 1,40-1,48 (m, 7H), 0,98 (dd, *J* = 6,8, 4,8 Hz, 12H). ESI MS *m/z* 306,7 $[M + H]^+$, 288,6 $[M + H - H_2O]^+$.

EJEMPLO 57

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)PENTAN–2–OL



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)pentan–2–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2**, **13**, y **23**.

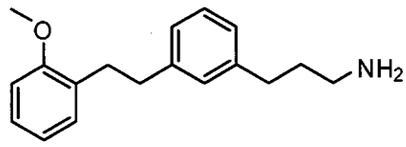
Etapa 1: El acoplamiento de pent–4–in–2–ol con el bromuro **10** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(4–hidroxipent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,95 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 7,14-7,26 (m, 4H), 4,80 (s, 1H), 3,81 (q, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,16 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,39 (dd, *J* = 16,8, 6,8 Hz, 2H), 1,76 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,17 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(4–hidroxipent–1–inil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **23** proporcionó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)pent–4–in–2–ol como un aceite transparente. Rendimiento (0,34 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,25 (m, 1H), 7,23 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 7,4, 7,4, 0,6 Hz, 1H), 7,11 (dt, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 4,04 (dq, *J* = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,51-2,64 (m, 4H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,65 (br s, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 5–(3–(3–aminopropil)fenil)pent–4–in–2–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **57** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,173 g, 64%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,22 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 3H), 3,80 (quint., *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,55-2,65 (m, 4H), 1,57-1,82 (m, 4H), 1,52 (br s, 3H), 1,40-1,54 (m, 2H), 1,17 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 222,5 $[M + H]^+$.

EJEMPLO 58

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–METOXIFENETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–metoxifenetil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

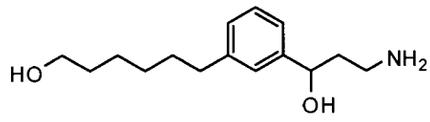
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **57** con 2–etinilanisol se llevó a cabo a través del método que se utilizó en el Ejemplo **22** con la excepción de que se utilizó diisopropilamina en lugar de trietilamina y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Se obtuvo 3–(3–((2–metoxifenil)etinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,42 g, 72%): MS: 366 $[M+1]^+$.

Etapa 2: La reducción de 3–(3–((2–metoxifenil)etinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(2–metoxifenetil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,242 g, 85%): MS: 370 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La desprotección de 3–(3–(2–metoxifenetil)fenil) propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó el Ejemplo **58** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,192 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,23 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,0-7,07 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 6H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 157,5, 142,4, 141,2, 130,0, 129,8, 128,8, 128,7, 127,8, 126,5, 126,2, 120,6, 111,1, 55,8, 38,8, 35,9, 32,3, 32,2, 29,2, MS: 270 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 59

PREPARACIÓN DE 6–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)HEXAN–1–OL



Se preparó 6–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hexan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **17**.

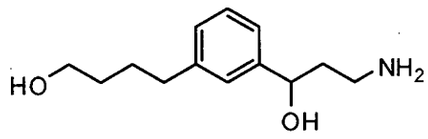
Etapa 1: El acoplamiento de hex–5–in–1–ol con el bromuro **39** proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(6–hidroxihex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,405 g, 77%).

Etapa 2: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(6–hidroxihex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 2P) proporcionaron el clorhidrato de 6–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hex–5–in–1–ol como un sólido blanco. Rendimiento (0,12 g, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,87 (br s, 2H), 7,25-7,35 (m, 4H), 5,51 (br s , 1H), 4,68 (dd, J = 7,8, 4,4 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,40-3,44 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 2H), 2,41-2,44 (m,2H), 1,80-1,93 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 4H).

Etapa 3: La hidrogenación de clorhidrato de 6–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hex–5–in–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el trifluoracetato del Ejemplo **59** como un sólido blanco. Rendimiento (21 mg, 14%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (br s, 3H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1 H), 7,11 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,49 (br s, 1 H), 4,63 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,31 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,35 (dd, J = 11,1, 6,1 Hz, 2H), 2,78-2,90 (m, 2 H), 2,54 (t, J = 7,7, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 6 H).

EJEMPLO 60

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)BUTAN–1–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)butan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19** con la excepción de que la desprotección de la amina se llevó a cabo antes de la hidrogenación.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con but–3–in–1–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–hidroxibut–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,908 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 7,23-7,36 (m, 3H), 4,84-4,87 (m, 1H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,93-1,99 (m, 2H).

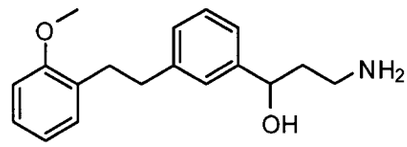
Etapa 2: Una mezcla de, 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–hidroxibut–1–inil)fenil)propil)acetamida, carbonato de potasio (1,6 g, 11,5 mmol) y agua (3 mL) en MeOH (15 mL) se calentó bajo reflujo durante 4 h. La masa de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para proporcionar 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)but–3–in–1–ol como un aceite amarillo pálido después de la purificación mediante cromatografía flash con 15% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM. Rendimiento (0,38 g, 60%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: Una solución de 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)but–3–in–1–ol (**5**) en 2–PrOH (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se le adicionó Pd sobre C (0,08 g, 10%). El frasco se evacuó y se llenó con hidrógeno. Después de repetir este procedimiento tres veces, la mezcla de reacción se agitó bajo un

balón de H_2a TA. Luego de aproximadamente 72 h, esta mezcla se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida para producir un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0-15% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) para obtener el Ejemplo **60** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,14 g, 37%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (t, *J* = 7,6, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 4,36 (bs, 1H), 3,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58-2,68 (m, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,55-1,68 (m, 4H), 1,44-1,46 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,0, 141,8, 127,7, 126,4, 125,6, 123,0, 71,4, 60,5, 42,4, 38,9, 35,1, 32,1, 27,5, MS: 224 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 61

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(2–METOXIFENETIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(2–metoxifenetil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **43** con 1–etinil–2–metoxibenceno proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–((2–metoxifenil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (1,12 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,28-7,37 (m, 3H), 6,90-6,96 (m, 2H), 4,84-4,87 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 2,32 (bs, 1H), 1,93-1,99 (m, 2H).

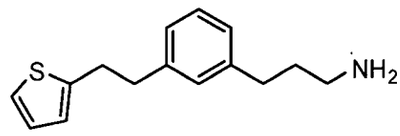
400

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–((2–metoxi fenil)etinil)fenil)propil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(2–metoxifenetil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (1,1g, crudo): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (bs, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 4,83-4,86 (m,1H), 3,81 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,17 (bs, 1H), 1,93-1,99 (m, 2H). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(2–metoxifenetil)–fenil)propil)acetamida proporcionó un aceite oscuro, que luego de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) produjo el Ejemplo **61** como un aceite verde pálido. Rendimiento (0,616 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04-7,23 (m, 6H), 6,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,78 (s, 4H), 2,66-2,73 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,1, 145,7, 141,6, 129,6, 129,3, 128,0, 127,3, 126,7, 125,5, 123,1, 120,2, 110,6, 70,5, 55,3, 37,6, 35,6, 31,8, MS: 286 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 62

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–(TIOFEN–2–IL)ETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **31**.

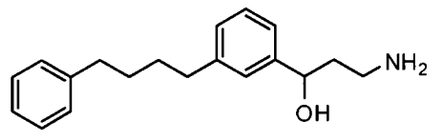
Etapa 1: Se acopló alquino **61** con 2–bromotiofeno y se purificó mediante cromatografía flash (15% EtOAc-hexanos) para proporcionar 2–(3–(3–(tiofen–2–iletinil)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona como un sólido amarillo. Rendimiento (0,490 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (dd, *J* = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,71 (dd, *J* = 5,2, 3,2 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,05 (quint., *J* = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2: Se desprotegió 2–(3–(3–(tiofen–2–iletinil)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona y la mezcla de reacción se diluyó con dietil éter y el precipitado se removió mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se repitió la etapa de precipitación de dietil éter. La purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionó el trifluoracetato de 3–(3–(tiofen–3–iletinil)fenil)propan–1–amina como un sólido de color crema. Rendimiento (0,210 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (br s, 3H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 2,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92-1,99 (m, 2H).

Etapa 3: La hidrogenación seguida por la purificación mediante HPLC preparativa (Método 1P) proporcionaron el trifluoracetato del Ejemplo **62** como un sólido blancuzco. Rendimiento (170 mg, 29%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (br s, 3H), 7,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 5,0, 3,4 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,08 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,79 (quint, *J* = 7,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 63

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(4–FENILBUTIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19** con la excepción de que la desprotección de la amina se llevó a cabo antes de la hidrogenación.

Etapa 1: El acoplamiento de bromuro de arilo **43** con but–3–inilbenceno siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19** y la purificación mediante cromatografía flash (20% EtOAc–hexanos) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,340 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28-7,36 (m, 7H), 7,24-7,27 (m, 2H), 4,84-4,88 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,41 (ddd, *J* = 17,6, 8,0, 4,4 Hz, 1H), 2,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,27 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 1,90-2,03 (m, 2H).

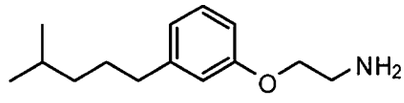
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propil)acetamida se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**, con la excepción de que la reacción se calentó durante la noche. La purificación mediante HPLC Prep (método 004P) proporcionó 3–amino–1–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenil)propan–1–ol como un sólido marrón. Rendimiento (0,085 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,34 (m, 9H), 4,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,68-2,74 (m, 4H), 1,68 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,86-0,92 (m, 1H).

Etapa 3: La reducción de 3–amino–1–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–ol (**6**) en 2–PrOH a TA durante 14 h proporcionó un aceite amarillo luego de la elaboración. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0-15% MeOH-

NH_3 (9,5:0,5)-DCM). Luego éste se disolvió en 2-PrOH (10 mL) y se agitó durante una hora con HCl en Dioxano (1 mL, 4 M). La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-15% MeOH-DCM) proporcionó el Ejemplo **63** como un semi-sólido blanco. Rendimiento (0,13 g, 19%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20-7,26 (m, 3H), 7,09-7,15 (m, 5H), 7,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,3, 142,2, 142,0, 128,3, 128,1, 126,9, 125,6, 125,5, 123,0, 69,7, 36,7, 36,4, 35,0, 34,9, 30,7, MS: 284 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 64

PREPARACIÓN DE 2–(3–(4–METILPENTIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(4–metilpentil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 4–metil–1–pentino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metilpent–1–inil)fenoxi)etil) acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,955 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 6,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 4,10 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,53-3,57 (m, 2H), 2,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,0 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

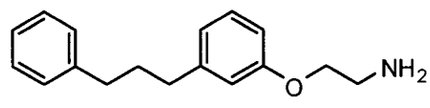
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metilpent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metilpentil) fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,815 g, 85%): ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70-6,73 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,53-1,64 (m, 2H), 1,30-1,38 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de 5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pentanamida proporcionó el Ejemplo **64** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,415 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19-7,23 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,11 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,16 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,50-1,60 (m, 3H), 1,14-1,20 (m, 2H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 144,1, 129,3, 121,2, 114,6, 111,8, 64,6, 38,5, 38,0, 35,4, 28,7, 27,3, 22,5, MS: 222 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 65

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–FENILPROP–1–INIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(3–fenilpropil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

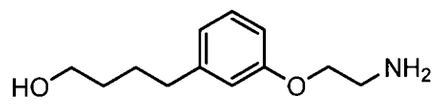
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 3–fenil–1–propino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenoxi)etil) acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (1,1 g, cruda). El material crudo se utilizó directamente para más reacciones de desprotección.

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenoxi)etanamina como un aceite marrón. Rendimiento (0,74 g, 94%). El material crudo se utilizó directamente para más reacciones de reducción.

Etapa 3: La reducción de 2–(3–(3–fenilprop–1–inil)fenoxi)etanamina proporcionó el Ejemplo **65** como un aceite marrón. Rendimiento (0,078 g, 23%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,30 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 4H), 6,77-6,83 (m, 3H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,56-2,60 (m, 4H), 1,82-1,90 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 144,1, 142,3, 129,8, 128,8, 128,7, 126,2, 121,7, 115,1, 112,4, 65,2, 39,1, 35,2, 33,0, MS: 256 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 66

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)BUTAN–1–OL



Se preparó 4-(3-(2-aminoetoxi)fenil)butan-1-ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con but–3–in–1–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–hidroxibut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,9 g, 93%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,25 (m, 1H), 7,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (bs, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,76-3,85 (m, 4H), 2,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H).

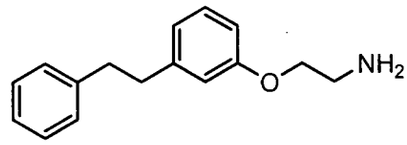
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–hidroxibut–1–inil) fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–hidroxibutil) fenoxi) etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,42 g, 63%). MS: 304 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–hidroxibutil)fenoxi) etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **66** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,121 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,53

(t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,53-1,60 (m, 2H), 1,38-1,45 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,1, 144,4, 129,6, 121,0, 115,0, 112,0, 70,4, 61,0, 41,4, 35,5, 32,6, 27,8, MS: 210 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 67

PREPARACIÓN DE 2–(3–FENETILFENOXI)ETANAMINA OL



Se preparó 2–(3–fenetilfenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con etinilbenceno proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(feniletinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,755 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (bs, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,0 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H).

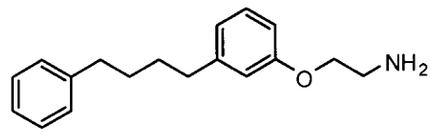
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(feniletinil)fenoxi) etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–fenetilfenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,61 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (bs, 1H), 7,15-7,21 (m, 4H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 4H).

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–fenetilfenoxi)etil) acetamida proporcionó el Ejemplo **67** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,205 g, 41%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,28 (m, 6H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,83-2,87 (m,

4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,8, 143,2, 141,4, 129,3, 128,3, 128,2, 125,8, 121,3, 114,7, 112,1, 64,6, 38,2, 37,0, 36,9, MS: 242 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 68

PREPARACIÓN DE 2–(3–(4–FENILBUTIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(4–fenilbutil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

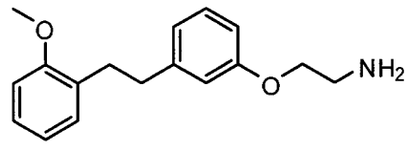
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con but–3–inil–benceno proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (2,8 g, cruda). El material crudo se utilizó directamente para más reacciones de desprotección.

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenoxi)etanamina como un aceite amarillo. Rendimiento (0,700 g, 35%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29-7,33 (m, 4H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 1H), 3,89 (t, J = 5,6, 2H), 2,80-2,88 (m, 4H), 2,69 (t, J = 7,2, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 140,5, 129,7, 128,6, 128,2, 126,2, 124,2, 123,5, 116,6, 114,9, 90,0, 81,1, 70,3, 40,9, 34,3, 20,9, MS: 266 $[M+1]^+$.

Etapa 8: La reducción de 2–(3–(4–fenilbut–1–inil)fenoxi)etanamina proporcionó el Ejemplo **68** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,178 g, 89%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,27 (m, 6H), 6,76-6,80 (m, 3H), 4,09 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,49-2,57 (m, 4H), 1,53-1,58 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 157,9, 143,9, 142,1, 129,3, 128,3, 128,2, 125,6, 121,2, 114,6, 111,8, 64,5, 38,5, 34,9, 30,6, 30,5, MS: 270 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 69

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–METOXIFENETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–metoxifenetil)fenoxi)etanamina amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 2–etinil–anisol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((2–metoxifenil)etinil)fenoxi) etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,4 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,95-7,01 (m, 2H), 4,13 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,60 (m, 2H).

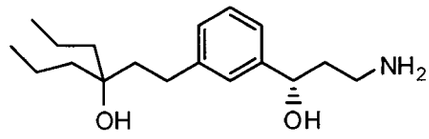
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((2–metoxifenil) etinil)fenoxi) etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–metoxifenetil) fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,253 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 4H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,75-2,83 (m, 4H).

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–metoxifenetil) fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **69** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,122 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,20 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 3H), 3,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,76-2,84 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,8, 157,5, 144,0, 130,0, 129,7,

129,6, 127,7, 121,3, 120,6, 115,0, 112,3, 111,1, 68,1, 55,8, 40,6, 35,9, 32,0, MS: 272 $[M+1]^+$.

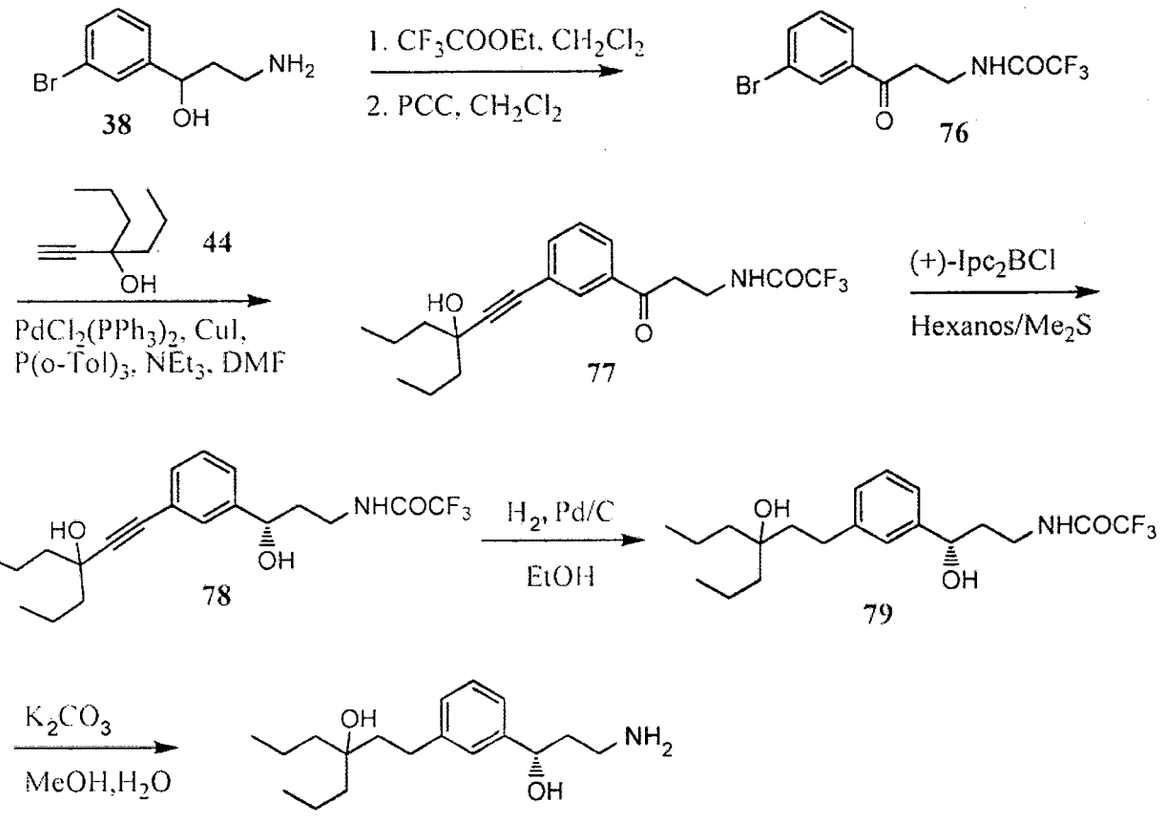
EJEMPLO 70

PREPARACIÓN DE (*S*)–4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó (*S*)–4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 16.

ESQUEMA 16



Etapa 1: A una solución de hidroxiamina **38** (37,61 g, 163,4 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) se le adicionó trifluoracetato de etilo (28 mL, 209,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de ello se adicionó Celite (70 g) seguido por clorocromato de piridinio (75,65 g, 350,9 mmol) y CH_2Cl_2 (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hs, el solvente se removió bajo presión reducida para proporcionar un sólido marrón que se transfirió en un filtro de vidrio y se lavó extensivamente con MTBE:Hexanos (1:1). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se cristalizó a partir de hexanos:EtOAc (95:5) para proporcionar la cetona **76** como un sólido blanco. Rendimiento (26,52 g, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (br. t, 1H), 8,06 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91-7,95 (m, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 6,5 Hz, 2H).

411

Etapa 2: El acoplamiento de 4–etinilheptan–4–ol (**44**) con el bromuro **76** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **2** con la excepción de que la reacción se agitó a +80°C durante 3 hs. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 70% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquino **77** como un aceite amarillo oscuro. Rendimiento (3,15 g, cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br. t, 1H), 7,84-7,92 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,51 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,40-1,64 (m, 8H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: Preparación de solución de (+)-diisopinocanfenilcloroborano ((+)-Ipc$_2$B-Cl).: A una solución enfriada con hielo de (+)-α-pineno (26,38 g, 193,6 mmol) en hexanos (18 mL) bajo argón se le adicionó complejo de monocloroborano-sulfuro de metilo (9,5 mL, 91,12 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó durante 5 min luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 30°C durante 3 h. La solución resultante fue de aproximadamente 1,67 M.

A una solución a 0°C de cetona **77** (14,34 g, 37,4 mmol) y diisopropil etilamina (6,5 mL, 37,31 mmol) en THF anhidro (60 mL) bajo argón se le adicionó una solución de (+)-Ipc$_2$B-Cl (55 mL de la solución 1,67 M preparada precedentemente, 91,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, y luego a temperatura ambiente durante 3,5 hs. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0°C y se adicionó cuidadosamente $NaHCO_3$ acuoso saturado (80 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y luego se colocó a -20°C durante la noche. Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con MTBE, las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$, luego salmuera, y luego se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 100% EtOAc-hexanos) proporcionó el (*S*)–alquino **78** como un aceite amarillento. Rendimiento (10,55 g,

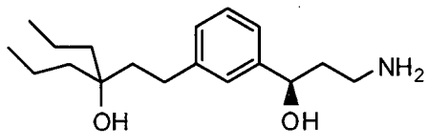
70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (br. s, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 5,36 (br. s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 4,7, 7,6 Hz, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,40-1,61 (m, 8H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 4: Se hidrogenó (*S*)–alquino **78** a través del método que se utilizó en el Ejemplo **13** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 2 hs. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 20% a 80% EtOAc-hexanos) proporcionó el alcano **79** como un aceite amarillo. (Rendimiento 5,13 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (br. s, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,99-7,03 (m, 1H), 5,25 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,52 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,20-1,36 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 5: La desprotección de trifluoracetamida **79** se llevó a cabo siguiendo el método que se utilizó para preparar el Ejemplo **9** con la excepción de que se utilizaron 3 equivalentes de K_2CO_3 y la reacción se agitó a +40°C durante 4 hs. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 50% a 100% de 20% NH_3 7 M en MeOH/EtOAc-hexano) proporcionó el Ejemplo **70** como un aceite amarillo claro. Rendimiento (3,18 g, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,3, 7,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,48-2,52 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,20-1,35 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H). HPLC Quiral 95,3% (AUC), t_R = 22,2 min.

EJEMPLO 71

PREPARACIÓN DE (*R*)–4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó (*R*)–4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **70**.

Etapa 1: La reducción de cetona **77** con (–)–Ipc$_2$B–Cl proporcionó (*R*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (9,53 g, 69%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (br. s, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 7,19-7,23 (m, 1H), 5,36 (br. s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,56 (dd, *J* = 4,7, 7,6 Hz, 1H), 3,15-3,27 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,40-1,61 (m, 8H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

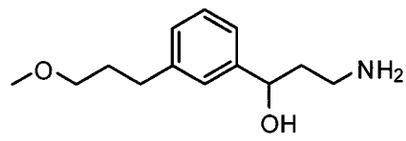
Etapa 2: La hidrogenación de (*R*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó (*R*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo claro. Rendimiento (4,81 g, 94%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (br. s, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,06-7,12 (m, 2H), 6,99-7,03 (m, 1H), 5,25 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,52 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,23 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,20-1,36 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de (*R*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)acetamida proporcionó el Ejemplo **71** como un aceite amarillo. Rendimiento (2,87 g, 79%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 6,96-7,00 (m, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,3, 7,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,44-2,66 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 4H), 1,20-1,35

(m, 8H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 6H). RP-HPLC (Método 2) t_R = 6,21 min, 96,5% (AUC); ESI MS *m/z* 294,51 $[M+H^+]^+$. HPLC Quiral 95,1% (AUC), t_R = 16,6 min.

EJEMPLO 72

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(3–METOXIPROPIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3-amino–1–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con metil propargil éter proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,401 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (s, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 4,84-4,88 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,39-3,42 (m, 1H), 2,37 (bs, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H).

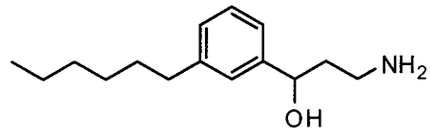
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–metoxipropil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,298 g, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (s, 1H), 7,13-7,24 (m, 3H), 4,84-4,88 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,90-1,95 (m, 2H), 1,86-1,89 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–metoxi propil)fenil)propil)acetamida proporcionó un gel amarillo que después de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) produjo el Ejemplo el **72** como un semi-sólido amarillo. Rendimiento (0,597

g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,72-2,77 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,66-1,79 (m, 4H).^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,1, 142,0, 128,5, 127,3, 126,0, 123,5, 71,6, 70,8, 58,3, 38,7, 37,7, 32,2, 31,4, MS: 224 [M+1].

EJEMPLO 73

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–HEXILFENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–hexilfenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con 1–hexino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(hex–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (1,53 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (s, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 4,88 (m, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 2,0, 1H) 1,93-1,99 (m, 2H), 1,45-1,61 (m, 4H), 0,94 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

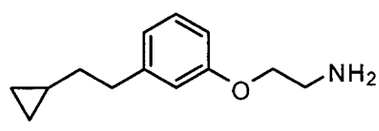
Etapa 2: Una solución de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(hex–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida en EtOAc (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se le adicionó Pd sobre C (0,2 g, 10%). El frasco se evacuó y se llenó con hidrógeno. Después de repetir este procedimiento tres veces, la mezcla de reacción se agitó bajo un balón de H_2 durante 14 h luego de lo cual esta mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró bajo presión reducida para obtener 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–hexilfenil)–3–hidroxipropil)acetamida

como un aceite amarillo. Rendimiento (0,93 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (bs, 1H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 2H), 4,86-4,88 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,40-3,43 (m, 1H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,56-1,60 (m. 4H), 1,30-1,35 (m, 4H), 0,88 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 3: Una mezcla de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–hexilfenil)–3–hidroxipropil)acetamida, carbonato de potasio (1,55 g, 11,2 mmol) y agua (4 mL) en 2-PrOH (20 mL) se calentó bajo reflujo durante la noche. La masa de reacción se concentró hasta sequedad bajo presión reducida para producir a un aceite amarillo. Este producto crudo se disolvió en metanol (5 mL) y a él se le adicionó HCl en Dioxano (1 mL, 4 M). La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 min luego de lo cual ésta se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-DCM) proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **73** como un semi-sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,174 g, 21%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (bs, 3H), 7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,27 (m, 6H), 0,85 (t, *J* = 6,8, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,3, 142,2, 128,1, 126,9, 125,5, 122,9, 69,7, 36,7, 36,4, 35,3, 31,1, 31,0, 28,4, 22,1, MS: 236 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 74

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–CICLOPROPILETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–ciclopropiletil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

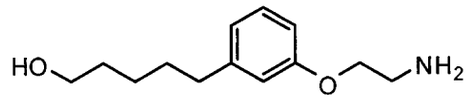
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con ciclopropil acetileno proporcionó *N*–(2–(3–(2–ciclopropiletinil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite transparente. Rendimiento (2,0 g, 71%): El material crudo se hidrogenó directamente.

Etapa 2: La reducción de *N*–(2–(3–(ciclopropiletinil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó *N*–(2–(3–(2–ciclopropiletil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,205 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (bs, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,72-6,80 (m, 3H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 0,62-0,70 (m, 1H), 0,37-0,40 (m, 2H), 0,02-0,10 (m, 2H). MS: 300 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de *N*–(2–(3–(2–ciclopropiletil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó el Ejemplo **74** como un aceite verde. Rendimiento (0,121 g, 87%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,19 (m, 1H), 6,71-6,77 (m, 3H), 3,88 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H), 0,64-0,72 (m, 1H), 0,47-0,50 (m, 2H), 0,02-0,06 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,6, 143,7, 129,1, 120,5, 114,5, 111,6, 69,8, 40,9, 36,0, 35,4, 10,6, 4,4, MS: 206 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 75

PREPARACIÓN DE 5–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)PENTAN–1–OL



Se preparó 5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)pentan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: Una mezcla de bromuro **19** (2,5 g, 8 mmol), pentin–1–ol (1,34 g, 16 mmol) en trietilamina (6 mL, 60 mmol) y DMF (18 mL) se purgó con nitrógeno

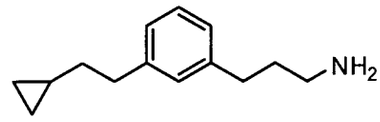
durante 10 minutos. A ello le siguió la adición de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,28 g, 0,4 mmol), P(*o*-Tol)$_3$ (0,122 g, 0,4 mmol) y CuI (0,076 g, 0,4 mmol) y el frasco se purgó una vez más con nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante la noche. Luego ella se virtió en agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0 a 30% EtOAc-hexanos) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–hidroxipent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (1,61 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18-7,24 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 0,8, 1,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (bs, 1H), 4,06-4,10 (m, 2H), 3,76-3,84 (m, 4H), 2,53 (t, *J* = 7,2 Hz , 2H), 1,82-1,90 (m, 2H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–hidroxipent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–hidroxipentil) fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,513 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 4,34 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 2H). MS: 318 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–hidroxipentil) fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **75** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,175 g, 49%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,90 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 144,0, 129,2, 120,7, 114,6, 111,6, 68,4, 60,7, 40,3, 35,3, 32,4, 30,8, 25,2, MS: 224 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 76

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–CICLOPROPILETIL)FENIL–PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(2–ciclopropiletil)fenil–propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en para los Ejemplos **13** y **22** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

Etapa 1: A una solución desgasificada de 3–(3–bromofenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**57**) (1,0 g, 3,1 mmol) y ciclopropil acetileno (2,9 mL, 3,4 mmol, 70% soln en tolueno) en diisopropilamina (4 mL) se le adicionó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,120 g, 0,17 mmol), tri–*o*–tolilfosfina (0,048 g, 0,16 mmol) y CuI (0,026 g, 0,16 mmol). La mezcla resultante se desgasificó y se agitó bajo nitrógeno a 90ºC for durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se particionó entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10–40% acetato de etilo-hexano) proporcionó 3–(3–(ciclopropiletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo. Rendimiento (0,756 g, 79%). EsTE alquino se utilizó para la desprotección sin purificación adicional.

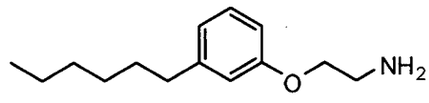
Etapa 2: La reducción de 3–(3–(ciclopropiletinil)fenil)propil carbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **22** proporcionó 3–(3–(2–ciclopropiletil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,404 g, 98%): MS: 304 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La BOC desprotección de 3–(3–(2–ciclopropiletil)fenil) propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporcionó el Ejemplo **76** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,19 g, 90%): ^{1}H RMN (400

MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 3H), 2,72 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58-2,66 (m, 4H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,42-1,48 (m, 2H), 0,64-0,71 (m, 1H), 0,36-0,41 (m, 2H), 0,01-0,06 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 142,7, 141,1, 128,8, 128,7, 126,5, 126,0, 38,8, 36,6, 35,8, 32,3, 29,3, 11,1, 4,9, MS: 204 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 77

PREPARACIÓN DE 2–(3–HEXILFENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2-(3-hexilfenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 1–hexino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(hex–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (1,8 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,23 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53-1,61 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

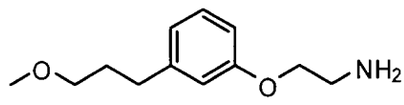
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(hex–1–inil)fenoxi)–etil)acetamida proporcionó 2–(3–(hex–1–inil)fenoxi)etanamina como un aceite amarillo. Rendimiento (0,620 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20-7,25 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 3H), 3,91 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42-1,53 (m, 2H), 1,30-1,40 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,9, 130,1, 124,8, 124,1, 117,2, 115,3, 90,9, 80,9, 70,3, 41,1, 30,7, 21,9, 18,7, 13,9, ESI MS *m/z* 218 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La reducción de 2–(3–hex–1–inil–fenoxi)–etanamina proporcionó el Ejemplo **77** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,154 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H),

2,86 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,20-1,28 (m, 6H), 1,52 (t, J = 7 Hz, 2H), 0,82 (t, J = 6,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,1, 144,4, 129,6, 121,0, 114,9, 112,0, 69,9, 35,7, 31,6, 31,3, 28,8, 22,5, 14,6, MS: 222 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 78

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–METOXIPROPIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(3–metoxipropil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 3–metoxi–propino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (0,51 g, 21%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,71 (bs, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 3,45 (s, 3H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–metoxiprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–metoxipropil) fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,355 g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,22 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 3H), 4,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H).

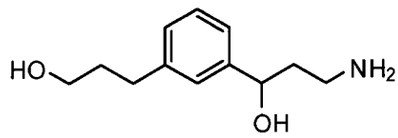
Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–metoxipropil) fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **78** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,125 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 (bs, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 3H), 4,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H),

422

2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44-1,54 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,4, 144,0, 129,8, 121,7, 115,1, 112,4, 71,6, 64,6, 58,3, 38,8, 32,2, 31,2, MS: 210 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 79

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(3–HIDROXIPROPIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(3–hidroxipropil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **17** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **39** con propargil alcohol proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxiprop–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,880 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 4,85-4,87 (bs, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 4,49 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,47-3,50 (m, 1H), 3,44 (bs, 1H), 3,12-3,17 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

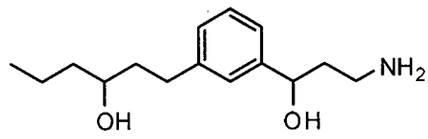
Etapa 2: La reacción de reducción de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxiprop–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxipropil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,731 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 5,2 Hz, 1H) 5,15 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,46 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,32-3,44

(m, 2H), 2,94-2,98 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,64-1,73 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxipropil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo resultó en la sal clorhidrato. El producto crudo se sometió a cromatografía flash (gradiente 0-15% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) para obtener el Ejemplo **79** como un semi-sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,364 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,38 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,62-2,64 (m, 2H), 2,54-2,56 (m, 2H), 1,53-1,72 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,7, 142,5, 128,5, 127,4, 126,0, 123,4, 70,1, 60,5, 37,1, 36,8, 34,8, 32,2, MS: 210 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 80

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)HEXAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hexan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

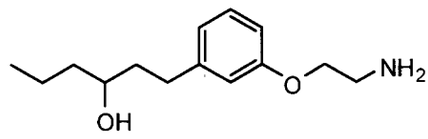
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** (3 g, 9,2 mmol) con hex–1–in–3–ol produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxihex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (2,31 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (s, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 4,61 (dd, *J* = 2,0, 5,6 Hz, 1H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 2,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: La reacción de reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxihex–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxihexil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,911 g, 83%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxihexil)fenil)propil)acetamida y la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) proporcionó el Ejemplo **80** como un aceite amarillo (en este caso no se preparó la sal HCl). Rendimiento (0,325 g, 49%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,39 (bs, 1H), 2,55-2,70 (m, 4H), 1,53-1,65 (m, 4H), 1,26-1,39 (m, 4H), 0,85 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,4, 142,1, 127,8, 126,4, 125,6, 122,9, 71,3, 68,7, 42,3, 38,9, 31,6, 18,4, 14,1, MS: 252 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 81

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)HEXAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 4–metil–pent–1–in–3–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxihex–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (3 g, cruda): El material crudo se utilizó directamente para más reacciones de desprotección.

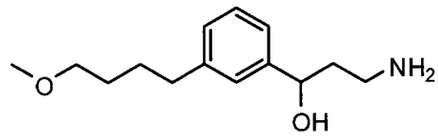
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxihex–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hex–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (1,858 g, 88%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 7,23-7,29 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 3H), 4,42 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,86 (bs, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,0, 130,3, 124,0, 117,1, 115,8, 92,8, 833, 70,4, 61,0, 41,2, 40,1, 18,6, 14,2, ESI MS m/z 234 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La reducción de 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hex–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo **81** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,55 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 4,36-4,42 (m, 1H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,62-2,70 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 4H), 0,85 (s, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,6, 144,2, 129,2, 120,5, 114,5, 111,5, 69,5, 68,7, 40,8, 39,3, 39,0, 31,6, 18,4, 14,1, MS: 238 $[M+1]^+$

EJEMPLO 82

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(4–METOXIBUTIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(4–metoxibutil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con 4–metoxibut–1–ino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,351 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (s, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 4,83-4,85 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,34-3,38 (m, 1H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,38 (bs, 1H), 1,91-2,02 (m, 2H).

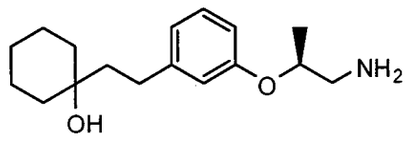
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–

metoxibutil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,332 g, 94%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación. MS: 334 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–metoxibutil)fenil)propil)acetamida y la posterior la purificación mediante cromatografía flash (0-10% (MeOH-NH_3 (9,5:0,5))-DCM) proporcionaron el Ejemplo **82** como un aceite verde pálido. Rendimiento (0,156 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 3,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63-1,69 (m, 2H), 1,45-1,56 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,6, 142,2, 128,3, 127,0, 126,0, 123,5, 72,2, 71,4, 58,3, 41,4, 38,7, 35,5, 29,1, 28,1, MS: 238 $[M+1]^+$.

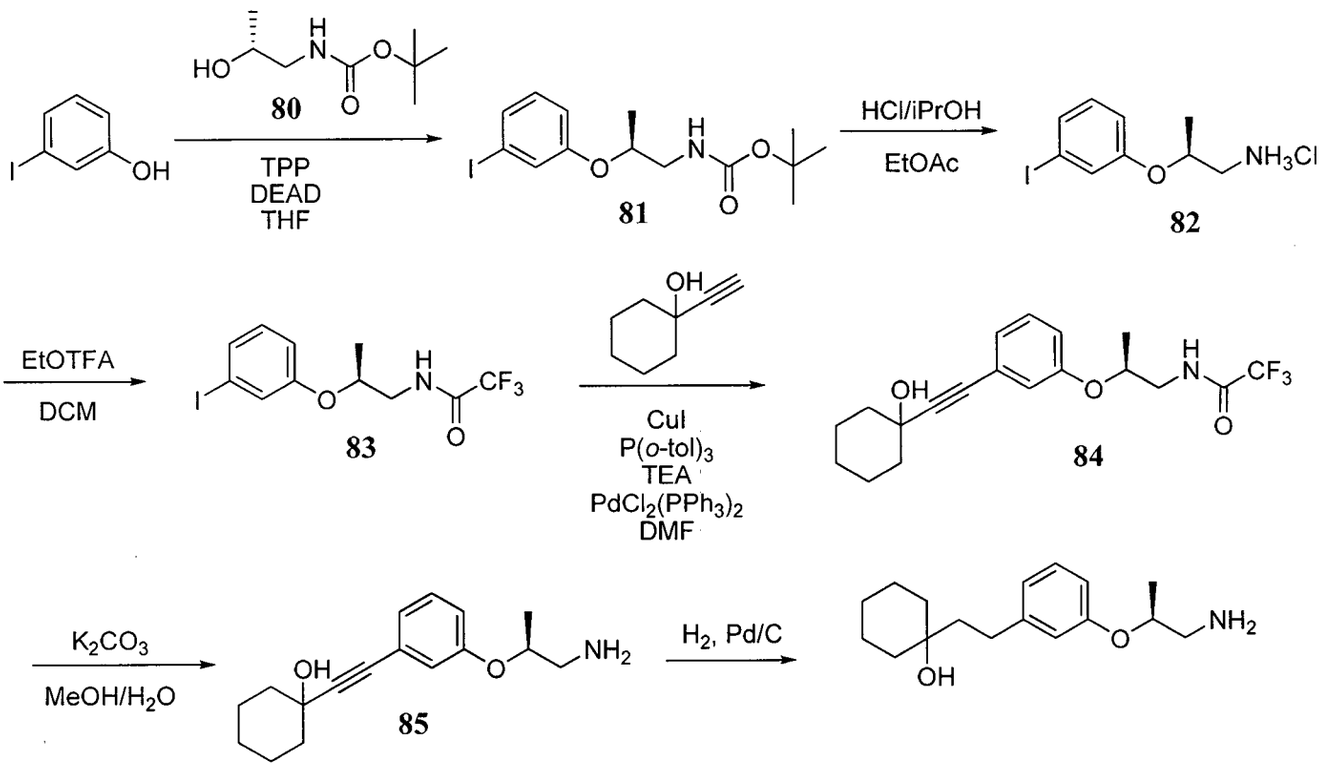
EJEMPLO 83

PREPARACIÓN DE (S)–1–(3–(1–AMINOPROPAN–2–ILOXI)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó (S)–1–(3–(1–aminopropan–2–iloxi)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 17.

ESQUEMA 17



Etapa 1: Se adicionó lentamente dietilazodicarboxilato (17,4 g, 100 mmol) a una solución de 3–yodofenol (18,5 g, 84 mmol), alcohol **80** (14,73 g, 84 mmol), y trifenil fosfina (26,2 g, 100 mmol) en THF (200 mL) a 0ºC bajo argón. La reacción se dejó entibiar y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se calentó hasta 80ºC durante 6 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter y los sólidos blancos resultantes se removieron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se particionó en acetato de etilo y NaOH 1 N. Las orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 5 – 20% acetato de etilo / hexanos) sobre gel de sílice, proporcionando el carbamato **81** como un aceite amarillo impuro que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento (17,3 g, 54%).

Etapa 2: Se adicionó HCl (12 mL de una solución 4,8 M en iPrOH, 56 mmol) a una solución de carbamato **81** (10 g, 28 mmol) en acetato de etilo (25 mL). Luego

de agitar 1 h, la mezcla de reacción se filtró y los sólidos se secaron bajo presión reducida, proporcionando la sal clorhidrato **82** como un sólido blanco que se llevó a la etapa siguiente sin purificación o análisis. Rendimiento (2,9 g, 30%).

Etapa 3: La protección de clorhidrato de amina **82** con trifluoracetato de etilo de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **9**, con la excepción de que se utilizó 1 equivalente de TEA y que la reacción se llevó a cabo en diclorometano, proporcionó la trifluoramida **83** como un aceite amarillo. Rendimiento (3,4 g, cuantitativo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 – 7,33 (m, 1H), 7,24 – 7,26 (m, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 – 6,87 (m, 1H), 6,75 (brs, 1H), 4,45 – 4,55 (m, 1H), 3,52 – 3,53 (m, 1H), 3,40 – 3,50 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 4: Se desgasificó una mezcla de trifluoramida **83** (500 mg, 1,34 mmol), 1–etinilciclohexanol (250 mg, 2,01 mmol), yoduro de cobre (25 mg, 0,13 mmol), tri–*o*–tolilfosfina (40 mg, 0,13 mmol), TEA (0,279 mL, 2,01 mL), y bis–cloro–trifenilfosfin paladio (91 mg, 0,13 mmol) en DMF (13 mL), se colocó bajo una atmósfera de argón, y se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se particionó en EtOAc/agua. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 10 – 30% EtOAc/hexanos) proporcionando el alquino **84** como un aceite cristalino amarillo. Rendimiento (0,322 g, 65%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 – 7,08 (m, 1H), 6,94 – 6,96 (m, 1H), 6,83 – 6,87 (m, 1H), 6,81 (brs, 1H), 4,48 – 4,57 (m, 1H), 3,72 – 3,80 (m, 1H), 3,39 – 3,49 (m, 1H), 1,85 – 2,04 (m, 3H), 1,50 – 1,80 (m, 8H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

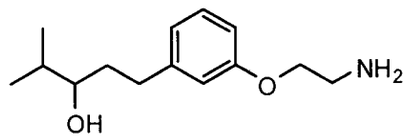
Etapa 5: La desprotección de alquino **84** de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **2** proporcionó la amina **85**l como un aceite amarillo. Rendimiento (0,200 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 – 7,02 (m, 2H), 6,84 – 6,88 (m, 1H), 4,30 – 4,38 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,85 –

2,02 (m, 2H), 1,50 – 1,80 (m, 11H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 274,3 [m + H]$^+$.

Etapa 6: La hidrogenación de amina **85** de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **2** seguida por cromatografía flash (2% (7N NH_3/CH_3OH)/CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **83** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,045 g, 51%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 – 7,73 (m, 3H), 4,27 (dddd, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,30 – 1,60 (m, 12H), 1,15 – 1,30 (m, 4H). ESI MS *m/z* 278,4 [m + H]$^+$, 260,3 [m + H - OH]$^+$.

EJEMPLO 84

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)–4–METILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–4–metilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 4–metil–pent–1–in–3–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–4–metilpent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,51 g, 21%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 7,08-7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H, *J* = 6,8 Hz, 1,6, 1H), 6,71 (bs, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,77-3,82 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 6H).

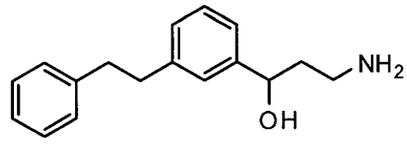
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–4–metilpent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–4–metilpent–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,160 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 7,22-7,30 (m, 1H), 6,90-7,00 (m, 3H), 4,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,87 (bs, 2H), 1,77-1,83 (m, 1H), 0,94-0,99 (m, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5, 129,8, 123,7, 116,7, 115,2, 91,0, 83,6, 69,9, 66,3, 40,7, 34,3, 18,3, 17,7, ESI MS m/z 234 $[M+1]^+$.

Etapa 2: Una solución de 1-(3-(2-aminoetoxi)fenil)-4-metilpent-1–in-3-ol (0,56 g, 2,4 mmol) en EtOH (30 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se le adicionó Pd sobre C (0,05 g, 10%). El frasco se evacuó y se purgó con hidrógeno tres veces. Luego esta suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno for durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró para proporcionar el Ejemplo 1, Rendimiento (0,38, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,71-6,76 (m, 3H), 3,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,12-3,17 (m, 1H), 2,89 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,65-2,73 (m, 1H), 2,46-2,50 (m, 1H), 1,46-1,64 (m, 3H), 0,8 (t, J = 5,6 Hz, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,0, 144,8, 129,7, 121,1, 115,0, 112,0, 74,2, 69,6, 41,1, 36,2, 33,7, 32,4, 19,4, 18,0, MS: 238 [M+1]+.

EJEMPLO 85

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–FENETILFENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–fenetilfenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **79**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **39** con etinilbenceno proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(feniletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite

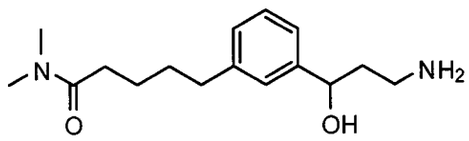
marrón. Rendimiento (0,911 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,55 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 5H), 4,87 (bs, 1H), 4,74-4,76 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,41 (bs, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: La reducción de 3–hidroxi–3–(3–(feniletinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–hidroxi–3–(3–fenetilfenil)propil carbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,824 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,29 (m, 3H), 7,16-7,21 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,86 (bs, 1H), 4,69-4,73 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 1H), 3,10 (bs, 1H), 2,91 (s, 4H), 1,80-1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 3: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–fenetil fenil)propil carbamato de *terc*–butilo proporcionó el Ejemplo **85** como un semi-sólido blancuzco. Rendimiento (0,391 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,11-7,29 (m, 9H), 4,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,79-2,86 (m, 6H), 1,79-1,84 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,7, 142,0, 141,8, 128,8, 128,7, 128,5, 127,5, 126,3, 126,0, 123,6, 70,2, 37,7, 37,6, 37,1, 36,8, MS: 256 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 86

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)–*N*,*N*–DIMETILPENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con dimetilamida de ácido pent–4–inoico produjo 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N*,*N*–

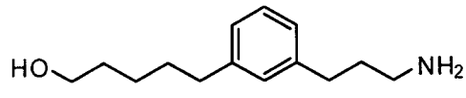
dimetilpent–4–inamida como un aceite amarillo oscuro. Rendimiento (0,33 g, 48%). Este compuesto tenía algunas trazas del material de partida y se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: La reacción de reducción de 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido) propil)fenil)–*N,N*–dimetilpent–4–inamida en EtOH proporcionó 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N,N*–dimetilpentanamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,63 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (bs, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 4,85 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,29 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,98-2,03 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 4H).

Etapa 3: La reacción de desprotección de 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N,N*–dimetilpentanamida en un sistema MeOH-H_2O a TA durante 16 h, proporcionó un aceite amarillo que después de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) produjo el Ejemplo **86** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,24 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,55-4,59 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 4H), 2,26 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,44-1,56 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 171,8, 146,4, 141,7, 127,8, 126,4, 125,5, 123,0, 71,3, 42,1, 36,7, 35,1, 34,7, 32,2, 30,6, 24,3, MS: 279 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 87

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)PENTAN–1–OL



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)pentan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **76**.

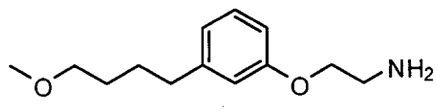
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **57** con 4–pentin–1–ol proporcionó 3–(3–(5–hidroxipent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,653 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17–7,23 (m, 3H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (bs, 1H), 3,83 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,10–3,18 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,83–1,90 (m, 2H), 1,74–1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–(5–hidroxipent–1–inil)fenil)propil carbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(5–hidroxipentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,628 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16–7,21 (m, 1H), 6,97–7,02 (m, 3H), 4,54 (bs, 1H), 3,71 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,12–3,17 (m, 2H), 2,58–2,64 (m, 4H), 1,77–1,84 (m, 2H), 1,56–1,67 (m, 4H),1,44 (s, 9H), 1,37–1,42 (m, 2H).

Etapa 3: La BOC–desprotección de 3–(3–(5–hidroxipentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó el Ejemplo **8** como un aceite marrón. Rendimiento (0,19 g, 43%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 7,12–7,17 (m, 1H), 6,94–6,98 (m, 3H), 3,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,49–2,57 (m, 6H), 1,58–1,65 (m, 2H), 1,50–1,57 (m, 2H), 1,40–1,47 (m, 2H), 1,27–1,33 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO–d_6): 142,6, 142,5, 128,8, 128,5, 126,0, 61,1, 41,4, 35,7, 35,2, 33,0, 32,8, 31,4, 25,7, MS: 222 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 88

PREPARACIÓN DE 2–(3–(4–METOXIBUTIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(4–metoxibutil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

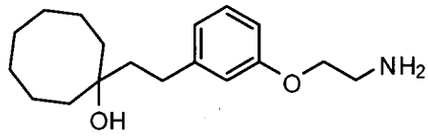
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 4–metoxibut–1–ino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,45 g, 45%): Este material se utilizó directamente para la reacción de desprotección.

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metoxibutil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,34 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,71-6,78 (m, 3H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,31 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,44-1,52 (m, 2H). MS: 318 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(4–metoxibutil) fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **88** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,18 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,71-6,78 (m, 3H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 159,0, 144,2, 129,7, 121,1, 115,0, 112,1, 72,1, 69,1, 58,3, 40,9, 35,4, 29,1, 27,9, MS: 224 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 89

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)CICLOOCTANOL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclooctanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

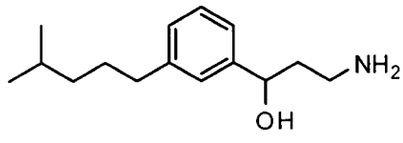
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 1–etinilciclooctanol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (1,3 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 4,09-4,13 (m, 2H), 2,00-2,06 (m, 6H), 1,48-1,72 (m, 11H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((1–hidroxiciclooctil)etinil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,36 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 4,06 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,42-3,45 (m, 2H), 2,55-2,59 (m, 2H), 1,30-1,71 (m, 16H). MS: 386 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **89** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,097 g, 37%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,70-6,76 (m, 3H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,54-2,59 (m, 2H), 1,31-1,70 (m, 16H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 144,9, 129,2, 120,6, 114,5, 111,4, 72,6, 68,6, 43,5, 40,4, 35,6, 29,3, 27,9, 24,6, 22,0, MS: 292 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 90

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(4–METILPENTIL)FENIL)PROPAN–1–OL



436

Se preparó 3–amino–1–(3–(4–metilpentil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **63**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con 4–metil–pent–1–ino produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–metilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón oscuro. Rendimiento (0,94 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (s, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 2,30 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,28 (bs, 1H), 1,87 - 1,99 (m, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

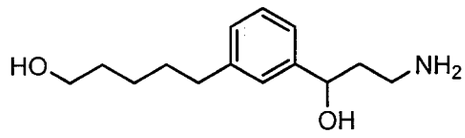
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(4–metilpent–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 3–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)prop–2–in–1–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,508 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 5,12 (bs, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,68 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,82-1,86 (m, 1H), 1,67-1,72 (m, 2H), 0,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,8, 130,0, 128,9, 128,8, 125,7, 123,4, 89,6, 82,1, 70,7, 40,6, 38,3, 28,1, 28,0, 22,3, ESI MS *m/z* 232 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Una mezcla de 3–amino–1–(3–(4–metilpent–1–inil)fenil)propan–1–ol (0,3 g, 1,3 mmol) y HCl en Dioxano (1 mL, 4 M) en 2–PrOH se agitó a TA durante 30 min. El solvente se removió bajo presión reducida y la sal clorhidrato obtenida de este modo se disolvió en EtOH (10 mL). Luego de purgar el frasco con nitrógeno, se adicionó Pd sobre C (0,040 g, 10%). El frasco se evacuó y se volvió a llenar con hidrógeno luego de lo cual éste se agitó bajo un balón de H_2 durante aproximadamente 14 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El producto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-DCM) para producir el clorhidrato del Ejemplo **90** como un sólido

blanco. Rendimiento (0,231 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,77-2,89 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,7, 142,6, 128,5, 127,3, 125,9, 123,4, 70,2, 38,5, 37,1, 36,8, 36,0, 29,4, 27,7, 23,0, MS: 236 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 91

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)PENTAN–1–OL



Se preparó 5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)pentan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **63**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con pent–4–in–1–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(5–hidroxipent–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (1,46 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 4,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,38-3,42 (m, 1H), 2,56 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (bs, 1H) 1,93-1,99 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H).

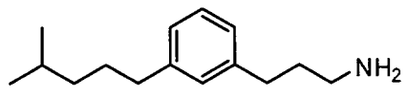
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(5–hidroxipent–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó 5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)pent–4–in–1–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,64 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (s, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 7,20-7,22 (m, 1H) 4,66 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,55 (bs, 1H), 3,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,44 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 147,2, 129,8,

129,0, 128,7, 125,7, 123,3, 90,6, 81,1, 71,1, 59,9, 41,8, 38,9, 32,0, 15,7; ESI MS *m/z* 234 $[M+1]^+$.

Etapa 3: Una solución de 5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil) pent–4–in–1–ol en IPA (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se le adicionó Pd sobre C (0,2 g, 10%). El frasco se evacuó y se llenó con hidrógeno. Después de repetir este procedimiento tres veces, la mezcla de reacción se agitó bajo un balón de H_2 durante aproximadamente 14 h luego de la cual ésta se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. Después de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) se obtuvo el Ejemplo **91** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,208 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,36 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,39 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,8, 142,0, 127,9, 126,7, 125,5, 122,9, 70,6, 60,6, 37,7, 35,3, 32,3, 31,0, 25,2, MS: 238 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 92

PREPARACIÓN DE 3–(3–(4–METILPENTIL)FENIL–PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(4–metilpentil)fenil–propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **76**.

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **57** (0,5 g, 1,5 mmol) con 4–metil–1–pentino (0,2 mL, 2,4 mmol) proporcionó 3–(4–metilpent–1–inil)fenilcarbamato de *terc*–butilo. Rendimiento (0,35 g, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,28 (m, 3H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,50 (bs, 1H), 3,12-3,15 (m,

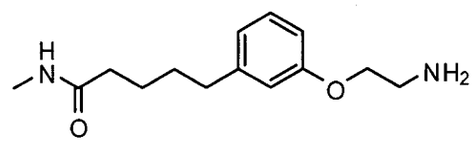
2H), 2,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–(4–metilpent–1–inil)fenil)propil carbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(4–metilpentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,309 g, 88%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 6,98-7,02 (m, 3H), 3,12-3,18 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,55 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,18-1,26 (m, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H).

Etapa 3: La BOC-desprotección de 3–(3–(4–metilpentil)fenil) propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **92** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,1 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,22 (m, 1H), 7,0-7,03 (m, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 3H), 1,14-1,20 (m, 2H), 0,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 142,4, 140,7, 128,3, 128,2, 125,9, 125,5, 38,3, 38,1, 35,4, 31,8, 28,8, 28,7, 27,2, 22,5, MS: 220 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 93

PREPARACIÓN DE 5–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)–*N*–METILPENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–*N*–metilpentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con *N*–metil amida de ácido pent–4–inoico proporcionó *N*–metil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pent–4–inamida como un aceite marrón. Rendimiento

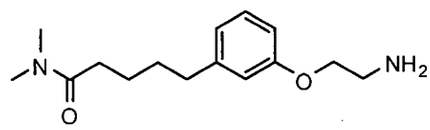
(0,45 g, 58%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (bs, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (bs, 1H), 4,09 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 7,4 Hz, 2H).

Etapa 2: La reducción de *N*–metil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pent–4–inamida proporcionó *N*–metil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pentanamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,22 g, 47%): MS: 345 [M-1]. Este producto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de *N*–metil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pentanamida proporcionó 5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–*N*–metilpentanamida. El tratamiento de 5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–*N*–metilpentanamida con HCl en dioxano (4 M) proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **93** como un sólido blanco. Rendimiento (0,08 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,23 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 3H), 4,12 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,50-2,53 (m, 5H), 2,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,43-1,52 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172,4, 157,8, 143,8, 129,3, 121,2, 114,7, 111,8, 64,0, 38,2, 35,1, 34,8, 30,5, 25,4, 24,9, MS: 251 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 94

PREPARACIÓN DE 5–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)–*N*,*N*–DIMETILPENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

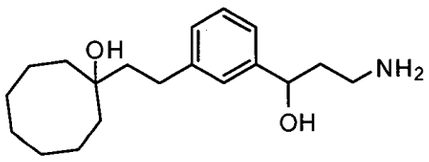
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con *N,N*–dimetil amida de ácido pent–4–inoico proporcionó *N,N*–dimetil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pent–4–inamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,9 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2: La reducción de *N,N*–dimetil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pent–4–inamida proporcionó *N,N*–dimetil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pentanamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,4 g, 88%): MS: 361 $[M+1]^+$. Este producto fue lo suficientemente puro como para ser utilizado como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de *N,N*–dimetil–5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido) etoxi)fenil)pentanamida proporcionó el Ejemplo **94** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,18 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,21 (m, 1H), 6,74-6,79 (m, 3H), 4,0 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,28 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,51-1,60 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172,3, 158,7, 144,3, 129,7, 121,4, 115,1, 112,1, 67,6, 37,2, 35,4, 35,2, 32,6, 30,9, 24,7, MS: 265 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 95

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOOCTANOL



442

Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclooctanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

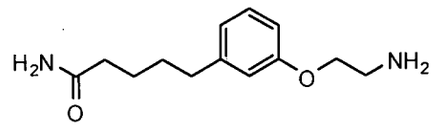
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con 3–metilhex–1–in–3–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,908 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 4,83-4,86 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 2,60 (bs, 1H), 2,11 (bs, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,54-1,57 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhexil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,99 g, 90%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhexil)fenil)propil)acetamida proporcionó a un aceite amarillo, que después de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) produjo el Ejemplo **95** como un aceite transparente. Rendimiento (0,597 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,70-2,73 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 1,69-1,74 (dd, *J* = 6,4 Hz, 12,8 Hz, 2H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,17-1,37 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,0, 142,8, 128,0, 126,7, 125,4, 122,8, 70,6, 70,5, 44,1, 43,9, 37,7, 30,0, 26,8, 16,8, 14,8, MS: 266 [M+1].

EJEMPLO 96

PREPARACIÓN DE 5–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)PENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(2–aminoetoxi)fenil)pentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

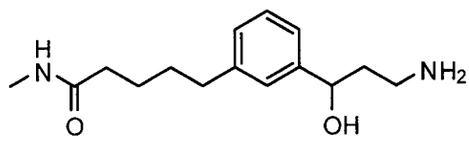
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con amida de ácido pent–4–inoico proporcionó 5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pent–4–inamida como un aceite transparente. Rendimiento (0,8 g, 50%): Este compuesto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2: La reducción de 5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pent–4–inamida proporcionó 5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pentanamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,6 g, 54%): MS: 331 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 5–(3–(2–(2,2,2–trifluoracetamido)etoxi)fenil)pentanamida proporcionó el Ejemplo **96** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,2 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,73-6,77 (m, 3H), 3,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44-1,54 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174,7, 158,5, 144,3, 129,7, 121,6, 115,1, 112,2, 65,5, 39,2, 35,4, 31,0, 25,2, MS: 237 $[M+1]^{+}$.

EJEMPLO 97

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–*N*,*N*–DIMETILPENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con *N*–metilpent–4–inamida proporcionó 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N*–metilpent–4–inamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,661 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (bs, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 5,66 (bs, 1H), 4,83-4,85 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92-2,02 (m, 2H).

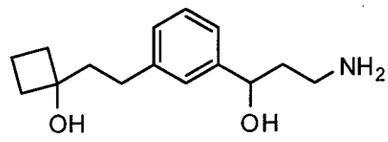
Etapa 2: La reducción de 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N*–metilpent–4–inamida utilizando EtOH como solvente produjo 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N*–metil pentanamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,911 mg, 83%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,0 (bs, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,56 (bs, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,96-2,0 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 4H).

Etapa 3: La desprotección de 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)–*N*–metil pentanamida en un sistema MeOH-H_2O a TA durante 16 h, proporcionó a un aceite amarillo que después de la purificación

mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) produjo el Ejemplo **97** como un semi-sólido amarillo. Rendimiento (0,325 g, 49%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172,9, 146,9, 142,1, 128,3, 126,9, 126,2, 123,6, 71,8, 42,7, 35,6, 35,5, 31,2, 25,9, 25,5, MS: 265 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 98

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOBUTANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclobutanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **79**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **39** con 1–etinil–ciclobutanol produjo 3–hidroxi–3–(3–(2–(1–hidroxiciclobutil)etinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (1,5 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 4,85 (bs, 1H), 4,71 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,50-2,52 (m, 2H), 2,30-2,49 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

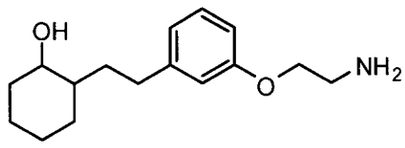
Etapa 2: La reducción de 3–hidroxi–3–(3–((1–hidroxiciclobutil)etinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo en EtOH durante 72 h proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(2–(1–hidroxiciclobutil)etil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,694 g, 92%): ^{1}H RMN (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,26 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 4,73 (bs, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,13-3,20 (m, 1H), 2,69-2,72 (m, 2H), 2,06-2,11 (m, 2H), 1,96-1,99 (m, 2H), 1,56-1,93 (m. 4H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 3: Una mezcla de 3–hidroxi–3–(3–(2–(1–hidroxiciclobutil)etil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo y HCl en Dioxano (2 mL, 4 M) en acetato de etilo se agitó a TA durante 20 h. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-DCM) proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **98** como un semi-sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,235 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,71 (bs, 3H), 7,23 (t, J = 7,6, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,93 (bs, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 4H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,71-1,76 (m, 2H), 1,62-1,64 (m, 1H), 1,44-1,49 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,7, 143,2, 128,5, 127,4, 125,9, 123,2, 73,7, 70,2, 42,0, 37,2, 36,9, 36,1, 30,1, 12,3, MS: 250 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 99

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 2–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**.

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **19** con 2–etinilciclohexanol seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 50% EtOAc/hexanos), proporcionaron 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((2–hidroxiciclohexil)etinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento

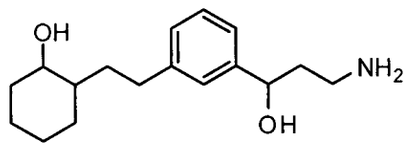
(0,88 g, 31%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,01 – 7,04 (m, 1H), 6,90 – 6,98 (brs, 1H), 6,91 – 6,92 (m, 1H), 6,79 – 6,83 (m, 1H), 4,05 – 4,07 (m, 2H), 3,74 (app q, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,48 – 3,56 (m, 1H), 2,35 – 2,46 (m, 2H), 2,00 – 2,08 (m, 1H), 1,64 – 1,80 (m, 2H), 1,40 – 1,52 (m, 1H), 1,14 – 1,40 (m, 4H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((2–hidroxiciclohexil)–etinil)fenoxi)etil)acetamida seguida por la purificación mediante cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron 2–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)ciclohexanol como un sólido blanco. Rendimiento (0,29 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,98 – 7,03 (m, 1H), 6,93 – 6,95 (m, 1H), 6,83 – 6,86 (m, 1H), 3,96 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,49 – 3,57 (m, 1H), 3,08 (brs, 2H), 2,38 – 2,46 (m, 1H), 2,01 – 2,10 (m, 2H), 1,55 – 2,00 (brs, 1H), 1,74 – 1,82 (m, 2H), 1,65 – 1,74 (m, 2H), 1,40 – 1,52 (m, 1H), 1,16 – 1,40 (m, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 2–((3–(2–aminoetoxi)fenil)etinil)ciclohexanol seguida por cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron el Ejemplo **99** como un aceite amarillo-verde. Rendimiento (0,99 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 – 6,80 (m, 2H), 6,69 – 6,73 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,19 – 3,27 (m, 1H), 3,06 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,66 – 2,79 (m, 1H), 2,47 – 2,56 (m, 1H), 2,05 – 2,14 (m, 1H), 1,87 – 1,97 (m, 2H), 1,69 – 1,77 (m, 1H), 1,61 – 1,69 (m, 1H), 1,53 (brs, 3H), 1,36 – 1,46 (m, 1H), 1,11 – 1,34 (m, 4H), 0,91 – 1,03 (m, 1H).

EJEMPLO 100

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 2–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **63**.

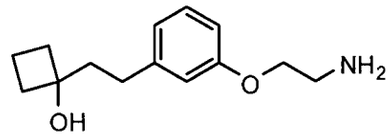
Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **43** con 2–etinilciclohexanol seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 50% EtOAc/hexanos), proporcionaron 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–((2–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (1,9 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,41 (m, 1H), 7,23 – 7,36 (m, 4H), 4,84 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,62 – 3,72 (m, 1H), 3,50 – 3,57 (m, 1H), 3,34 – 3,44 (m, 1H), 2,38 – 2,46 (m 1H), 2,18 (brs, 2H), 1,90 – 2,10 (m, 4H), 1,66 – 1,84 (m, 2H), 1,40 – 1,53 (m, 1H), 1,16 – 1,40 (m, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–((2–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida seguida por cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron 2–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)etinil)ciclohexanol como un sólido cristalino amarillo claro. Rendimiento (0,402 g, 29%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 – 7,46 (m, 1H), 7,21 – 7,31 (m, 3H), 4,92 (dd, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,47 – 3,56 (m, 1H), 3,05 – 3,12 (m, 1H), 3,01 (brs, 4H), 2,90 – 2,99 (m, 1H), 2,37 – 2,44 (m, 1H), 2,00 – 2,09 (m, 2H), 1,81 – 1,90 (m, 1H), 1,64 – 1,81 (m, 3H), 1,40 – 1,52 (m, 1H), 1,14 – 1,40 (m, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 2–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)etinil)ciclohexanol seguida por cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron el Ejemplo **100** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,153 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 – 7,26 (m, 2H), 7,13 – 7,17 (m, 1H), 7,05 – 7,08 (m, 1H), 4,88 – 4,93 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 3,17 – 3,25 (m, 1H), 3,01 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,97 (m, 1H), 2,60 – 2,88 (m, 5H), 2,49 – 2,58 (m, 1H), 2,05 – 2,15 (m, 1H), 1,54 – 1,96 (m, 6H), 1,35 – 1,47 (m, 1H), 1,10 – 1,33 (m, 4H), 0,91 – 1,02 (m, 1H).

EJEMPLO 101

PREPARACIÓN DE 1–(3–(2–AMINOETOXI)FENETIL)CICLOBUTANOL



Se preparó 1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclobutanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 1–etinil–ciclobutanol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclobutil)etinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,85 g, 39%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27-7,30 (m, 1H), 6,92-7,03 (m, 3H), 4,09-4,13 (m, 4H), 3,54-3,58 (m, 2H), 2,33-2,37 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 2H).

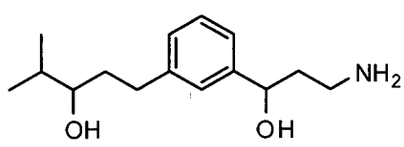
Etapa 2: Una solución de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxi ciclobutil)etinil)fenoxi)etil)acetamida (0,45 g, 1,9 mmol) en EtOH (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno. A ello se le adicionó Pd sobre C (0,09 g, 10%) y el frasco se evacuó y se llenó con hidrógeno. La mezcla de reacción

resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante la noche. A ello le siguió la filtración a través de una almohadilla de Celite. La torta de filtro se lavó con etanol y el filtrado se concentró para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclobutil)etil) fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,3 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20-7,25 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,76-3,81 (m, 2H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,01-2,14 (m, 4H), 1,92-1,96 (m, 2H), 1,22-1,26 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución agitada de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxi ciclobutil)etil)fenoxi)etil)acetamida (0,3 g, 0,9 mmol) en MeOH-agua (6: 0,5) mL se le adicionó K_2CO_3 (0,187 g, 1,4 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche luego de lo cual el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se particionó entre DCM y agua y las orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido por el secado sobre Na_2SO_4. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo **101** como un aceite marrón. Rendimiento (0,12 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,22 (m, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,52-2,60 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 4H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,4, 145,1, 129,8, 121,7, 115,1, 112,2, 73,7, 64,6, 41,8, 38,8, 36,1, 30,1, 12,3, MS: 236 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 102

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)–4–METILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–4–metilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **79**.

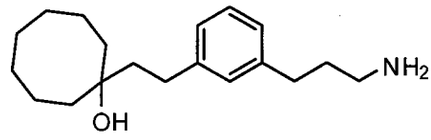
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **39** con 4–metil–pent–1–in–3–ol produjo 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–4–metilpent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón oscuro. Rendimiento (1,73 g, 81%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 4,86 (bs, 1H), 4,72 (bs, 1H), 4,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H), 1,78 – 2,04 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,02 (d, *J* =7,2 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: La reducción de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–4–metilpent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo resultó en 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–4–metilpentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,847 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,28 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,35-3,40 (bs, 1H), 3,15-3,18 (m, 2H), 2,81-2,84 (m, 1H), 2,64-2,67 (m, 1H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,64-1,79 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,8, 6H).

Etapa 3: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–4–metilpentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **102** como un semi-sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,205 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H) 3,14-3,18 (m, 1H), 2,83-2,90 (m, 2H), 2,77-2,80 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,48-1,61 (m, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,7, 143,0, 128,5, 127,4, 126,0, 125,9, 123,3, 74,3, 70,2, 36,8, 36,4, 33,7, 32,5, 19,4, 18,0, MS: 252 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 103

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)CICLOOCTANOL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclooctanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **57** con la excepción de que la hidrogenación se llevó a cabo antes de la desprotección de la amina.

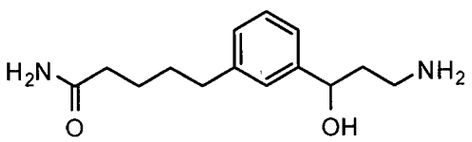
Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **10** con 1–etinil–ciclooctanol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etinil)fenil)propil)acetamida. Rendimiento (0,344 g, 47%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,29 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 6,23 (bs, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 1,48-2,07 (m, 18H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–((1–hidroxiciclooctil)etinil)fenil)propil) acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,895 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,24 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 2,64-2,70 (m, 4H), 1,89-1,96 (m, 2H), 1,32-1,87 (m, 16H).

Etapa 7: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etil)fenil)propil)acetamida proporcionó el Ejemplo **103** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,277 g, 42%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,16 (m, 1H), 6,94-6,98 (m, 3H), 2,50-2,56 (m, 6H), 1,32-1,70 (m, 18H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 143,3, 142,1, 128,2, 128,1, 125,6, 125,4, 72,6, 43,7, 40,9, 35,7, 34,5, 32,5, 29,3, 28,0, 24,7, 22,0, MS: 290 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 104

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)PENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)pentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

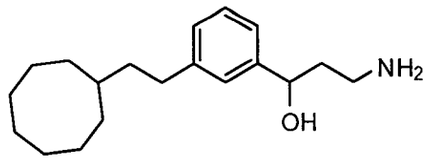
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con pent–4–inamida proporcionó 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)pent–4–inamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,6 g, 57%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación. MS: 343 $[M+1]^+$.

Etapa 2: La reducción de 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)pent–4–inamida produjo 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)pentanamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,51 g, 83%). Este compuesto también se utilizó como tal para la siguiente transformación. MS: 347 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La desprotección de 5–(3–(1–hidroxi–3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)fenil)pentanamida y la posterior purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% (MeOH-NH_3 (9,5:0,5))-DCM) proporcionaron el Ejemplo **104** como un aceite claro. Rendimiento (0,125 g, 35%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,77-2,89 (m, 2H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 174,7, 145,7, 142,5, 128,5, 127,4, 125,9, 123,4, 70,3, 37,1, 37,0, 35,5, 35,4, 31,2, 25,2, MS: 251 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 105

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(2–CICLOOCTILETIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(2–ciclooctiletil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **79**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **39** con etinil ciclooctano produjo 3–(3–(2–ciclooctiletinil)fenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo claro. Rendimiento (470 mg, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 3H), 4,86 (bs, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,23 (bs, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,76-2,79 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 1,74-1,81 (m, 6H), 1,53-1,60 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (m, 2H).

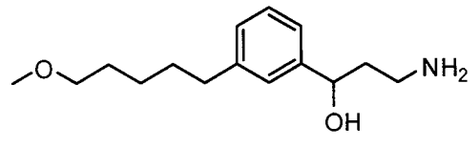
Etapa 2: La reducción de 3–(3–(ciclooctiletinil)fenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(2–ciclooctiletil)fenil)–3–hidroxipropilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,232 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,49-3,54 (m, 1H), 3,13-3,21 (m, 1H), 3,07 (bs, 1H), 2,58-2,62 (m, 2H), 1,82-1,87 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 4H), 1,49-1,57 (m, 5H), 1,46-1,48 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,33 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(2–(tetrahidro–2H–piran–2–il)etil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó un producto semi-sólido que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-DCM) para obtener el clorhidrato del Ejemplo **105** como un sólido blancuzco. Rendimiento

(0,194 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (bs, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 2H), 2,56-2,58 (m, 2H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 7H), 1,40-1,47 (m, 9H), 1,28-1,33 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,7, 142,9, 128,5, 127,3, 125,9, 123,3, 70,2, 37,2, 36,9, 36,8, 33,7, 32,2, 27,3, 26,3, 25,4, MS: 290 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 106

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(5–METOXIPENTIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(5–metoxipentil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **79**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **39** con 5–metoxipent–1–ino proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(5–metoxipent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite marrón. Rendimiento (0,347 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 1H), 7,27-7,37 (m, 3H), 4,83-4,85 (bs, 1H), 4,69-4,71 (m, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (bs, 1H), 2,49 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,80-2,02 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

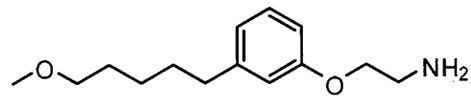
Etapa 2: La reducción de 3–hidroxi–3–(3–(5–metoxipent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo produjo 3–hidroxi–3–(3–(5–metoxipentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,299 g, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 6,4

Hz, 1H), 3,27 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91-2,94 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 4H), 1,33 (s, 9H), 1,23-1,28 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(5–metoxipentil) fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo y la posterior purificación mediante cromatografía flash (0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) proporcionaron el Ejemplo **106** como un aceite claro. Rendimiento (0,178 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58-4,61 (m, 1H), 3,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 4H), 1,23-1,28 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,4, 141,7, 127,7, 126,4, 125,6, 123,0, 71,8, 71,4, 57,7, 42,5, 38,9, 35,2, 30,8, 28,8, 25,4, MS: 252 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 107

PREPARACIÓN DE 2–(3–(5–METOXIPENTIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(5–metoxipentil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 5–metoxipent–1–ino proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–metoxipent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,305 g, 29%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22-7,27 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 4,10 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72-1,79 (m, 2H).

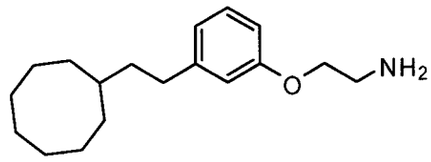
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–metoxipent–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–

metoxipentil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,265 g, 87%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,72-6,78 (m, 3H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,53 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,48-1,60 (m, 4H), 1,26-1,32 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(5–metoxipentil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **107** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,115 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,18 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 3,89 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47-1,60 (m, 4H), 1,26-1,32 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 144,4, 129,7, 121,7, 115,1, 112,2, 72,3, 64,5, 58,2, 38,7, 35,6, 31,1, 29,3, 25,8, MS: 238 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 108

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–CICLOOCTILETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–ciclooctiletil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

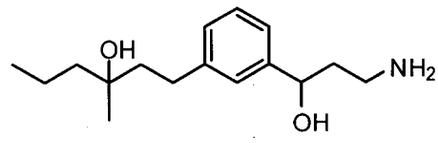
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con etinilciclooctano proporcionó *N*–(2–(3–(ciclooctiletinil)fenoxi)etil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,505 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21-7,27 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 4,09 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,52-3,57 (m, 2H), 2,79-2,84 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 4H), 1,47-1,58 (m, 8H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((1–hidroxiciclooctil)etinil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,215 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,74-6,78 (m, 3H), 4,05 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 2H), 1,22-1,68 (m, 17H). MS: 372 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(1–hidroxiciclooctil)etil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **108** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,07 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,70-6,75 (m, 3H), 3,91 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,87 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,22-1,66 (m, 17H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,3, 144,8, 129,8, 121,7, 115,1, 112,3, 64,6, 40,6, 38,8, 36,7, 33,6, 32,2, 27,3, 26,3, 25,4, MS: 276 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 109

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)–3–METILHEXAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–3–metilhexan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con 3–metilhex–1–in–3–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,908 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 4,83-4,86 (m, 1H), 3,66-3,69 (m, 1H), 3,39-3,42 (m, 1H), 2,60 (bs, 1H), 2,11 (bs, 1H),

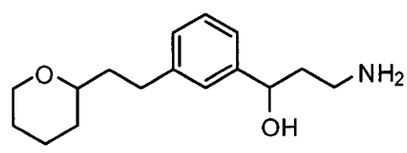
1,94-1,99 (m, 2H), 1,69-1,74 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,54-1,57 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhex–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhexil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,99 g, 90%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–metilhexil)fenil)propil)acetamida proporcionó a un aceite amarillo, que después de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) produjo el Ejemplo **109** como un aceite claro. Rendimiento (0,597 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,70-2,73 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 1,69-1,74 (dd, *J* = 6,4 Hz, 12,8 Hz, 2H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,17-1,37 (m, 4H), 1,07 (s, 3H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,0, 142,8, 128,0, 126,7, 125,4, 122,8, 70,6, 70,5, 44,1, 43,9, 37,7, 30,0, 26,8, 16,8, 14,8, MS: 266 [M+1].

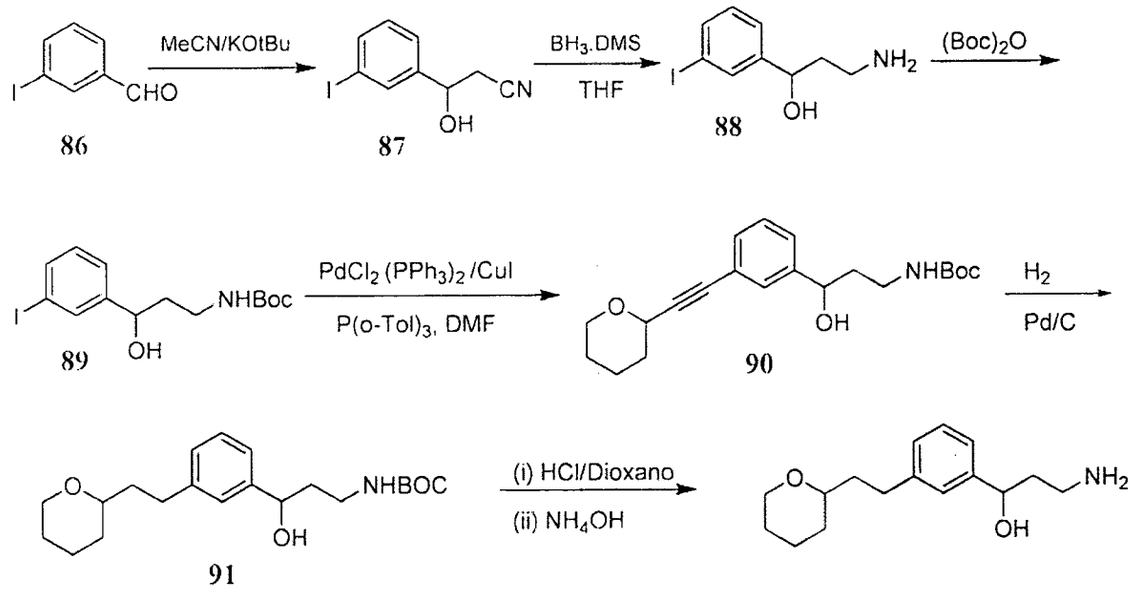
EJEMPLO 110

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(2–(TETRAHIDRO–2*H*–PIRAN–2–IL)ETIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(2–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 18 y se utilizó para los Ejemplos **3**, **13**, **16** y **17**.

ESQUEMA 18



Etapa 1: La adición de acetonitrilo a 3–yodobenzaldehído (**86**) de acuerdo con el método que se utilizó para el Ejemplo **16** produjo 3–hidroxi–3–(3–yodofenil)propanonitrilo (**87**) como un aceite amarillo. Rendimiento (2,58 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 2,80 (d, *J* = 6,4, 2H), 2,40 (bs, 1H).

Etapa 2: La reducción de nitrilo **87** de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **17** produjo 3–amino–1–(3–yodofenil)propan–1–ol (**88**) como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (2,63 g, rendimiento cuantitativo). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,0, 1H), 4,92 (dd, *J* = 8,8,2,8 Hz, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 2,93-2,99 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H).

Etapa 3: La BOC protección de la amina **88** como en el Ejemplo **17** proporcionó 3–hidroxi–3–(3–yodofenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**89**) como un aceite amarillo. Rendimiento (1,39 g, 40%). Este compuesto se utilizó como tal para la

461

siguiente transformación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0, 1H), 4,86 (bs, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 4: La reacción de Sonogashira de **89** con 2–etiniltetrahidro–2*H*–pirano de acuerdo con el método en el Ejemplo **3** produjo 3–hidroxi–3–(3–((tetrahidro–2H–piran–2–il)etinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**90**) como un aceite marrón oscuro. Rendimiento (1,21 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 4,87 (bs, 1H), 4,69-4,71 (m, 1H), 4,49-4,51 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,13-3,18 (m, 1H), 1,91-1,93 (m, 2H), 1,74-1,86 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

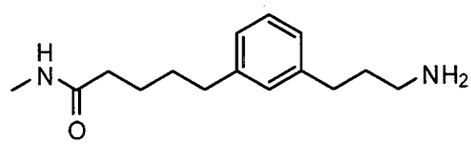
Etapa 5: La reducción de 3–hidroxi–3–(3–((tetrahidro–2H–piran–2–il)etinil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo de acuerdo con el método que se utilizó para el Ejemplo **13** proporcionó 3–hidroxi–3–(3–(2–(tetrahidro–2H–piran–2–il)etil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**91**) como un aceite amarillo. Rendimiento (0,592 g, crudo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,89 (bs, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,98-4,0 (m, 1H), 3,38-3,43 (m, 2H), 3,14-3,32 (m, 3H), 2,60-2,76 (m, 2H), 1,80-1,85 (m, 4H), 1,59-1,61 (m, 1H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,20-1,33 (m, 3H).

Etapa 6: La desprotección de **91** de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporcionó un producto crudo que se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-DCM) para obtener el clorhidrato del Ejemplo **110** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,194 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,76-2,84 (m, 2H), 2,58-2,63 (m, 1H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 3H), 1,43-1,51 (m, 3H), 1,16 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,8, 142,4, 128,5,

127,3, 125,9, 123,4, 76,6, 70,1, 67,9, 38,4, 37,1, 36,8, 31,9, 31,7, 26,2, 23,5, MS: 264 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 111

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–*N*–METILPENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*–metilpentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **76**.

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **57** con *N*–metilpent–4–inamida proporcionó 3–(3–(5–(metilamino)–5–oxopent–1–inil)fenil)propil carbamato de *terc*–butilo. Rendimiento (1,03 g, crudo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64-7,70 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,68 (bs, 1H), 4,52 (bs, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 2,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

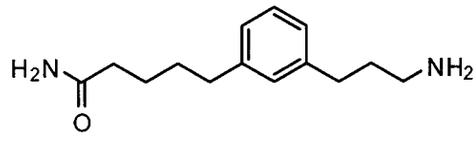
Etapa 2: La reducción de 5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*–metilpent–4–inamida proporcionó 3–(3–(5–(metilamino)–5–oxopentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,55 g, 88%): MS: 349 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La BOC desprotección de 3–(3–(5–(metilamino)–5–oxopentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó clorhidrato de 5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*–metilpentanamida. El producto se aisló mediante la regulación del pH con amoníaco conc. y la extracción con DCM. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-(9,5-

0,5) MeOH-NH_3)-DCM) proporcionó el Ejemplo **111** como un aceite marrón. Rendimiento (0,107 g, 27%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,18 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 3H), 2,48-2,56 (m, 9H), 2,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,42-1,50 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 172,8, 142,5, 142,4, 128,8, 128,6, 126,1, 41,2, 35,6, 34,6, 32,9, 31,2, 25,8, 25,4, MS: 249 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 112

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)PENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)pentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **111**.

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **57** con pent–4–inamida proporcionó 3–(3–(5–amino–5–oxopent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo. Rendimiento (0,967 g, crudo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64-7,70 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,60-5,80 (m, 2H), 4,53 (bs, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,76-1,80 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

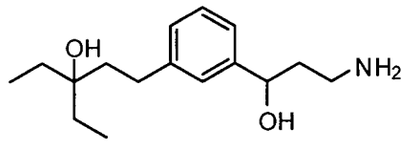
Etapa 2: La reducción de 5–(3–(3–aminopropil)fenil)pent–4–inamida proporcionó 3–(3–(5–amino–5–oxopentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,310 g, 83%): MS: 335 $[M+1]^+$. El compuesto fue lo suficientemente puro como para ser utilizado para la siguiente transformación.

Etapa 3: La BOC desprotección de 3–(3–(5–amino–5–oxopentil)fenil)propilcarbamato de *terc–butilo* proporcionó el Ejemplo **112** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,08 g, 38%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

7,14-7,19 (m, 1H), 6,97-7,0 (m, 3H), 2,50-2,60 (m, 6H), 2,05 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,43-1,55 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 174,2, 142,0, 141,9, 128,3, 128,1, 125,6, 40,7, 34,9, 34,0, 32,4, 30,7, 24,8, MS: 235 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 113

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENIL)–3–ETILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **63**.

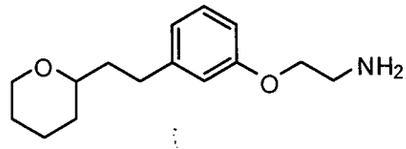
Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **43** con 3–etilpent–1–in–3–ol proporcionó *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida. Rendimiento (0,825 g, 77%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 4,83-4,87 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 4H), 1,10 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H).

Etapa 2: La desprotección de *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)hex–1–in–3–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,52 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,68 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,74-2,82 (m, 2H), 1,76-1,82 (m, 2H), 1,60-1,69 (m, 4H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 146,5, 130,1, 128,9, 126,0, 125,0, 123,0, 100,0, 94,0, 83,3, 75,0, 71,0, 70,2, 34,5, 9,2, ESI MS *m/z* 262 $[M+1]^+$.

Etapa 3: La reducción de 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenil)–3–etilpent–1–in–3–ol proporcionó el Ejemplo **113** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,15 g, 49%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17-7,21 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,37 (q, J = 7,6 Hz, 4H), 0,81 (t, J = 7,6 Hz, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6): 146,5,142,7, 127,9, 126,4, 125,4, 122,9, 72,4, 71,3, 42,0, 40,1, 38,8, 30,4, 29,6, 7,9, MS: 266 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 114

PREPARACIÓN DE 2–(3–(2–(TETRAHIDRO–2*H*–PIRAN–2–IL)ETIL)FENOXI)ETANAMINA



Se preparó 2–(3–(2–tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etil)fenoxi)etanamina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 2–etiniltetrahidro–2*H*–pirano proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etinil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,753 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26-7,32 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 4,50-4,53 (m, 1H), 4,11 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 2H). 1,46-1,66 (m, 4H).

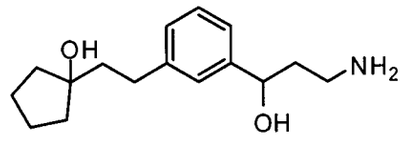
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–((tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etinil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,315 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,72-6,78 (m,

3H), 4,07 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,86-3,90 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 2H), 1,52-1,78 (m, 4H), 1,38-1,48 (m, 4H),

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(2–(tetrahidro–2*H*–piran–2–il)etil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **114** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,141 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,19-7,23 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 3H), 4,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,83-3,86 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,12-3,20 (m, 3H), 2,50-2,70 (m, 2H), 1,50-1,74 (m, 4H), 1,36-1,46 (m, 3H), 1,10-1,20 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,4, 144,3, 129,3, 121,6, 115,0, 112,4, 76,6, 67,9, 64,5, 38,7, 38,2, 31,9, 31,6, 26,2, 23,5, MS: 250 $[M+1]^{+}$.

EJEMPLO 115

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOPENTANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclopentanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **43** con 1–etinilciclopentanol produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–((1–hidroxiciclopentil)etinil)fenil)propil)–acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,55 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 4,85-4,87 (m, 1H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 2,41 (bs, 1H), 1,76-2,08 (m, 10H).

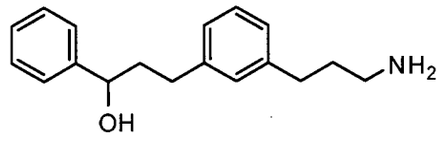
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–((1–hidroxi ciclopentil)etinil)fenil)propil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–N–(3–hidroxi–3–(3–(2–(1–hidroxiciclopentil)etil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo.

Rendimiento (0,248 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,31 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 4,86-4,90 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 2,76-2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 1H), 1,96-2,02 (m, 3H), 1,80-1,90 (m, 4H), 1,60-1,72 (m, 5H).

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(2–(1–hidroxiciclopentil)etil)fenil)propil)acetamida proporcionó el Ejemplo **115** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,12 g, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,24 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,06-7,11 (m, 2H), 4,61 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,78-2,92 (m, 2H), 2,60-2,65 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 4H), 1,40-1,60 (m, 6H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 145,9, 143,4, 128,5, 127,3, 125,8, 123,2, 80,6, 70,6, 44,1, 38,6, 37,4, 31,3, 24,0, MS: 264 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 116

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–1–FENILPROPAN–1–OL



Se preparó 3–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–fenilpropan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **103**.

Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **10** con 1–fenilprop–2–in–1–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,408 g, 80%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

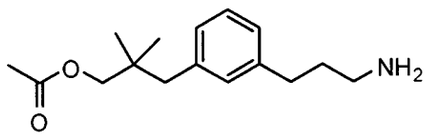
Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo.

Rendimiento (0,365 g, 91%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenil)propil)acetamida y la posterior purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) proporcionaron el Ejemplo **116** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,20 g, 74%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,33 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,6, 145,7, 142,4, 128,6, 128,5, 127,4, 127,1, 126,2, 125,9, 123,4, 72,2, 70,3, 41,6, 37,1, 32,1, MS: 286 $[M+1]^+$.

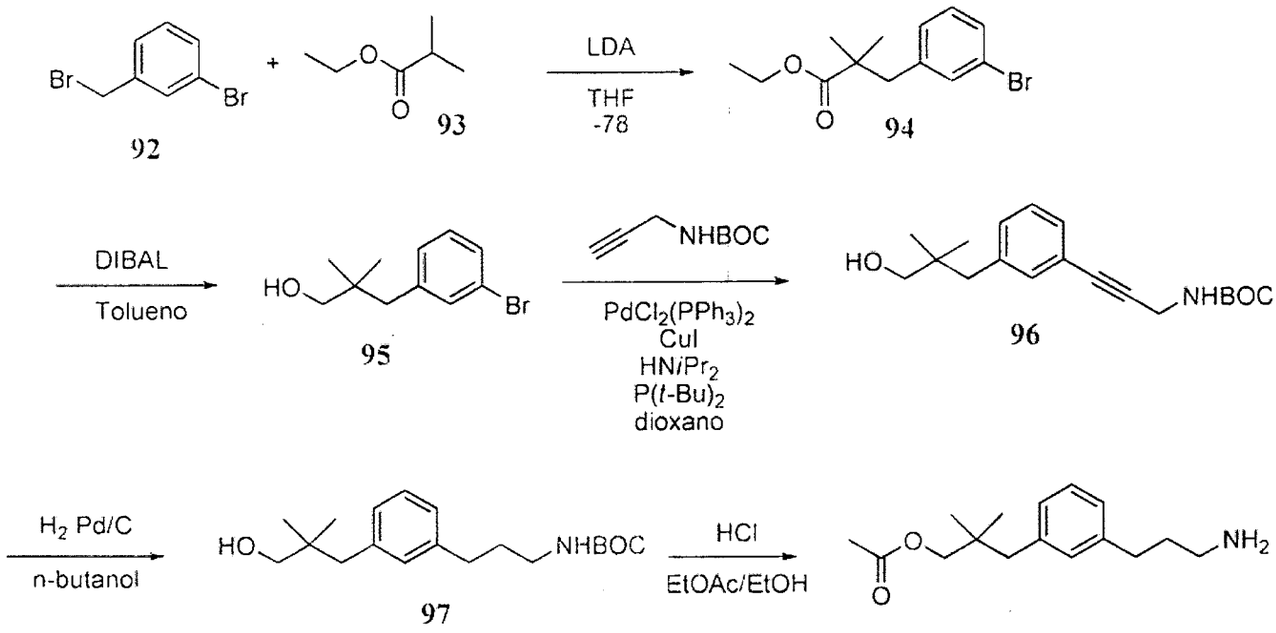
EJEMPLO 117

PREPARACIÓN DE ACETATO DE 3–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–2,2–DIMETILPROPILO



Se preparó acetato de 3–(3–(3–aminopropil)fenil)–2,2–dimetilpropilo siguiendo el método que se muestra en el Esquema 19.

ESQUEMA 19



Etapa 1: La alquilación de 3–bromobencilbromuro **(92)** con isobutirato de etilo **(93)** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **44** (con la excepción de que se utilizó cloruro de amonio acuoso saturado para inactivar la reacción en lugar de agua), seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 20% EtOAc/hexanos) proporcionaron el éster **94** como un aceite amarillo claro. Rendimiento (2,9 g, 87%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,35 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 – 7,05 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,67 (s, 6H).

Etapa 2: Se adicionó DIBALH (8,8 mL de una solución 1,0 M en THF, 8,8 mmol) a una solución en agitación del éster **94** (2,1 g, 7,36 mmol) en tolueno a 0ºC bajo argón. Luego de 1 h, se adicionó una segunda alícuota de DIBALH (4,2 mL, 4,2 mmol). Después de agitarse durante la noche la reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se diluyó con HCl 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con más HCl 1 M, agua,

470

bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron, proporcionando el alcohol **95** como un aceite incoloro, Rendimiento (1,84 g, cuantitativo): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 – 7,35 (m, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 – 7,10 (m, 1H), 3,29 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,38 – 1,40 m, 1H), 0,87 (s, 6H).

Etapa 3: Una solución de tri-*t*-butil fosfina (0,13 mL de una solución 1 M en dioxano, 0,13 mmol) se adicionó a una mezcla desgasificada de bis–cloro–trifenilfosfin paladio (49 mg, 0,07 mmol), yoduro de cobre (4,9 mg, 0,026 mmol), di–isopropilamina (0,31 mL, 2,2 mmol), alcohol **95** (0,422 g, 1,73 mmol), y prop-2-inilcarbamato de *terc*-butilo (0,4 g, 2,6 mmol) en dioxano anhidro (20 mL). La reacción se calentó hasta 50°C durante la noche, se filtró, y se purificó mediante cromatografía flash (gradiente 4 – 60% EtOAc/hexanos), proporcionando el alquino **96** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,162 g, 29%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 – 7,27 (m, 1H), 7,17 – 7,23 (m, 2H), 7,09 – 7,13 (m, 1H), 4,74 (brs, 1H), 4,10 – 4,15 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,54 (s, 2H), 1,45 (s, 10H), 0,88 (s, 6H).

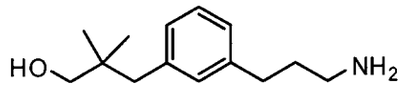
Etapa 4: La reducción del alquino **96** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que se utilizó como solvente n-butanol, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 60% acetato de etilo/hexanos), proporcionaron el alcano **97** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,1 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 – 7,02 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,05 – 3,15 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,57 – 1,82 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 0,87 (s, 6H).

Etapa 5: Se adicionó HCl (0,25 mL de una solución 6,95 M en etanol, 1,74 mmol) a una solución de alcohol **97** en acetato de etilo (2 mL). La reacción se agitó durante la noche, se concentró bajo presión reducida, y el residuo se extrajo a partir de bicarbonato de sodio acuoso saturado con acetato de etilo. Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (5% (7 N amoníaco/metanol)/acetato de etilo), proporcionando el Ejemplo **117** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,035 g, %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 – 7,04 (m, 1H), 6,89 – 6,93 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,70 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,54 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,69 – 1,78 (m, 2H), 1,27 (brs, 2H), 0,89 (s, 6H). ESI MS *m/z* 264,3 $[m + H]^+$

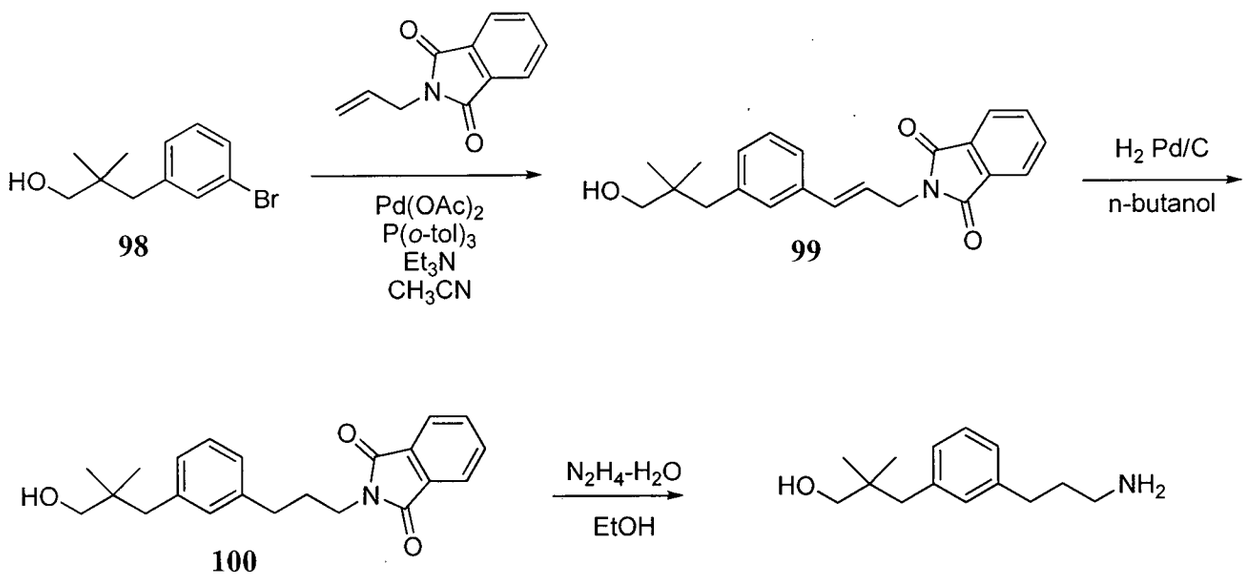
EJEMPLO 118

PREPARACIÓN DE 3–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–2,2–DIMETILPROPAN–1–OL



Se preparó 3–(3–(3–aminopropil)fenil)–2,2–dimetilpropan–1–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 20.

ESQUEMA 20



Etapa 1: A una solución de bromuro de arilo **98** (0,63 g, 2,6 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se le adicionó alil ftalimida (0,58 g, 3,1 mmol), tri–*o*–tolil fosfina (0,079 g, 0,26 mmol), y acetato de paladio (0,036 g, 0,16 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó con argón tres veces, luego se adicionó trietilamina (0,51 mL, 3,65 mmol), y el procedimiento de evacuación – purga se repitió tres veces. La reacción se calentó a reflujo durante la noche, luego se diluyó con NH_4OAc acuoso y se extrajo con EtOAc. Las orgánicas combinadas se lavaron con agua, NH_4OAc acuoso, $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, luego se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. La cromatografía flash del residuo (gradiente 5-60% EtOAc/Hexanos) proporcionó el alcohol **99** como un sólido blanco. Rendimiento (0,58 g, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,66 – 7,72 (m, 2H), 7,10 – 7,22 (m, 3H), 7,0 – 7,04 (m, 1H), 6,62 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,18 – 6,26 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,52 (s, 2H), 1,59 (brs, 1H), 0,85 (s, 6H).

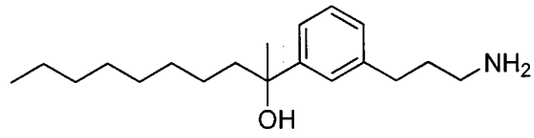
Etapa 2: La reducción de alqueno **99** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **117**, seguida por cromatografía flash (gradiente 20 – 50% acetato de

etilo/hexanos) proporcionaron el alcano **100** como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 – 7,85 (m, 2H), 7,66 – 7,72 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,0 – 7,05 (m, 2H), 6,92 – 6,96 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,29 (s, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,59 – 2,05 (m, 2H), 1,54 (s, 1H), 0,87 (s, 6H).

Etapa 3: La desprotección de alcano **100** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/acetato de etilo)), proporcionaron el Ejemplo **118** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,068 g, 33%): 7,13 – 7,18 (m, 1H), 6,94 – 7,02 (m, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,69 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,61 (t, 7,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 2H), 1,89 (brs, 3H), 1,75 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,85 (s, 6H). ESI MS *m/z* 222,2 $[m + H]^+$.

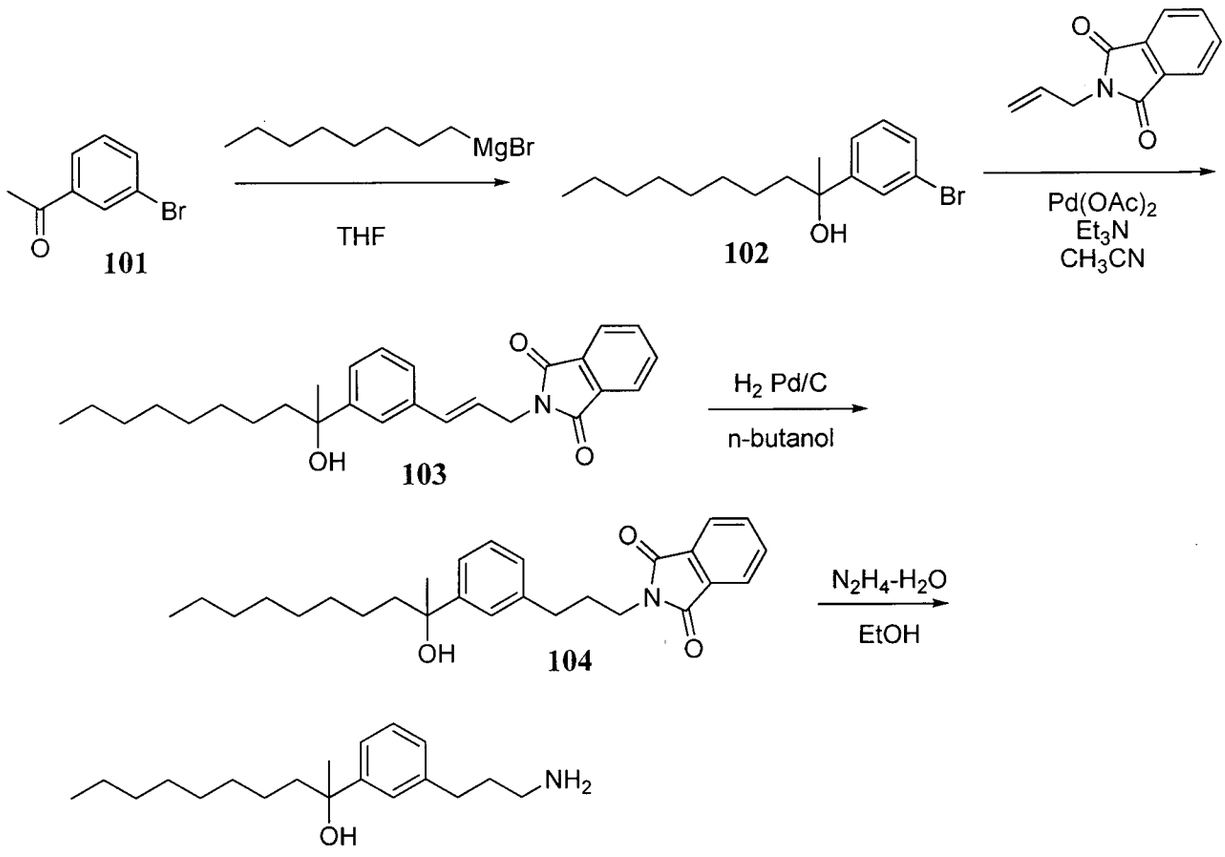
EJEMPLO 119

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)DECAN–2–OL



Se preparó 2–(3–(3–aminopropil)fenil)decan–2–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 21.

ESQUEMA 21



Etapa 1: A una solución de 1–(3–bromofenil)etanona **(101)** (2,0 mL, 15 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo argón a -78°C se le adicionó bromuro de octilmagnesio. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución de reacción se decantó en cloruro de amonio acuoso saturado y se agitó durante 20 min. La acuosa se extrajo con acetato de etilo y las orgánicas combinadas se lavaron con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO4, se filtraron a través de celite y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash del residuo proporcionó el hidróxido de bencilo **102** como un aceite incoloro. Rendimiento (2,7 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (t, 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,37 (m, 2H),

7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,68 – 1,82 (m, 2H), 1,64 (brs, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,18 – 1,30 (m, 11H), 1,0 – 1,16 (m, 1H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

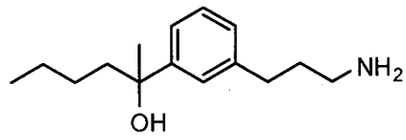
Etapa 2: El acoplamiento de Heck de bromuro **102** con alil ftalimida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **118**, seguido por cromatografía (gradiente 5-40% acetato de etilo/hexanos), proporcionaron el alqueno **103** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,67 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,66 – 7,74 (m, 2H), 7,39 – 7,42 (m, 1H), 7,20 – 7,28 (m, 3H), 6,63 – 6,69 (m, 1H), 6,26 (dt, J = 6,4, 15,6 Hz, 1H), 4,44 (dd, 1,2, 6,0 Hz, 2H), 1,70 – 1,80 (m, 2H), 1,62 (brs, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,30 – 1,60 (m, 12 H), 0,84 (t, J = 3,2 Hz, 3H).

Etapa 3: La reducción de alqueno **103** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **117**, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionaron el alcano **104** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,43 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 – 7,85 (m, 2H), 7,68 – 7,72 (m, 2H), 7,16 – 7,28 (m, 3H), 7,04 – 7,07 (m, 1H), 3,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,99 – 2,10 (m, 2H), 1,65 – 1,70 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,05 – 1,30 (m, 12), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: La desprotección de alcano **104** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**, seguida por cromatografía flash (0 – 10% (gradiente 7 N NH_3/MeOH)/acetato de etilo) proporcionó el Ejemplo **119** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,068 g, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 – 7,27 (m, 3H), 7,03 – 7,07 (m, 1H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,66 (t, 8,0 Hz, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 4H), 1,53 m, 6H), 1,06 – 1,30 (m, 12 H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 292,4 $[m + H]^+$, 274,4 $[m + H - H_2O]$.

EJEMPLO 120

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)HEXAN–2–OL



Se preparó 2–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–2–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **119**.

Etapa 1: El acoplamiento de Grignard de cloruro de butilmagnesio con 1–(3–bromofenil)etanona seguido por cromatografía flash (gradiente 0 – 25% acetato de etilo/hexanos), proporcionó 2–(3–bromofenil)hexan–2–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,99 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 – 7,37 (m, 2H), 7,19 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,70 – 1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,64 (brs, 1H), 1,18 - 1,30 (m, 3H), 1,02 – 1,14 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 2–(3–bromofenil)hexan–2–ol con alil ftalimida, seguido por cromatografía (gradiente 5–30% acetato de etilo / hexanos), proporcionaron (*E*)–2–(3–(3–(2–hidroxihexan–2–il)fenil)alil)isoindolin–1,3–diona como un aceite incoloro. Rendimiento (0,46 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 – 7,86 (m, 2H), 7,66 – 7,72 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,18 – 7,28 (m, 3H), 6,61 – 6,68 (m, 1H), 6,24 (dt, *J* = 6,4, 15,6 Hz, 1H), 4,42 (dd, *J* = 1,2, 6,4 Hz, 2H), 1,85 (brs, 1H), 1,54 – 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,15 – 1,30 (m, 3H), 1,00 – 1,10 (m, 1H), 0,75 – 0,85 (m, 3H).

Etapa 3: La reducción de (*E*)–2–(3–(3–(2–hidroxihexan–2–il)fenil)alil)isoindolin–1,3–diona, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 40% acetato de etilo / hexanos) proporcionaron 2–(3–(3–(2–hidroxihexan–2–il)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona como un aceite incoloro. Rendimiento (0,43 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,84 (m, 2H), 7,68 – 7,72 (m, 2h), 7,27 (brs, 1H), 7,16 – 7,23 (m,

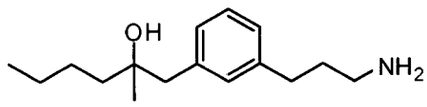
477

2H), 7,04 – 7,08 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,03 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,54 – 1,56 (m, 2H), 1,65 (brs, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,15 – 1,30 (m, 3H), 1,10 – 1,30 (m, 1H), 0,83 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: La desprotección de 2–(3–(3–(2–hidroxihexan–2–il)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/acetato de etilo), proporcionó el Ejemplo **120** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,157 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 – 7,27 (m, 3H), 7,03 – 7,07 (m, 1H), 2,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,70 – 1,84 (m, 4H), 1,53 (s, 3H), 1,42 (brs, 3H), 1,18 – 1,30 (m, 3H), 1,06 – 1,16 (m, 1H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 236,2 $[m + H]^+$, 218,2 $[m + H - H_2O]$.

EJEMPLO 121

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–2–METILHEXAN–2–OL



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilhexan–2–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **119**.

Etapa 1: El acoplamiento de Grignard de cloruro de n–butilmagnesio con 1–(3–bromofenil)propan–2–ona, seguido por cromatografía flash (gradiente 0 – 25% acetato de etilo/hexanos), proporcionaron 1–(3–bromofenil)–2–metilhexan–2–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,99 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 – 7,38 (m, 2H), 7,11 – 7,19 (m, 2H), 2,70 (dd, *J* = 13,4, 28,8 Hz, 2H), 1,24 – 1,48 (m, 7H), 1,13 (s, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 1–(3–bromofenil)–2–metilhexan–2–ol con alil ftalimida, seguido por cromatografía (gradiente 5-30% acetato de etilo/hexanos), proporcionaron (*E*)–2–(3–(3–(2–hidroxi–2–

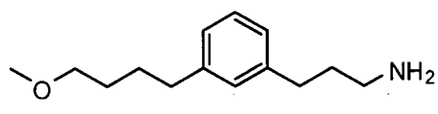
metilhexil)fenil)alil)isoindolin–1,3–diona como un sólido blanco. Rendimiento (0,55 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,68 – 7,74 (m, 2H), 7,16 – 7,26 (m, 3H), 7,04 – 7,08 (m, 1H), 6,60 – 6,66 (m, 1H), 6,24 (dt, *J* = 6,4, 16 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 1,2, 6,4 Hz, 2H), 2,69 (dd, *J* = 13,2, 28 Hz, 2H), 1,30 – 1,50 (m, 7H), 1,10 (s, 3H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: La reducción de (*E*)–2–(3–(3–(2–hidroxi–2–metilhexil)fenil)alil)isoindolin–1,3–diona, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionaron 2–(3–(3–(2–hidroxi–2–metilhexil)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona como un aceite incoloro. Rendimiento (0,43 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 – 7,84 (m, 2H), 7,66 – 7,72 (m, 2H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 – 7,08 (m, 2H), 6,95 – 6,99 (m, 1H), 3,72 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,62 – 2,76 (m, 4H), 2,03 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,25 – 1,50 (m, 7H), 1,12 (s, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4: La desprotección de 2–(3–(3–(2–hidroxi–2–metilhexil)fenil)propil)isoindolin–1,3–diona seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/acetato de etilo) proporcionaron el Ejemplo **121** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,144 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 – 7,24 (m, 1H), 7,00 – 7,08 (m, 3H), 2,68 – 2,78 (m, 4H), 2,60 – 2,68 (m, 2H), 1,71 – 1,80 (m, 2H), 1,24 – 1,50 (m, 9H), 1,12 (s, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ESI MS *m/z* 250,3 $[m + H]^+$, 232,3 $[m + H - H_2O]$.

EJEMPLO 122

PREPARACIÓN DE 3–(3–(4–METOXIBUTIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(4–metoxibutil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **76**.

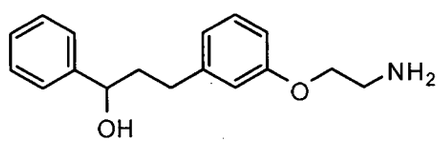
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **57** con 4–metoxibut–1–ino proporcionó 3–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,83 g, 77%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,25 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,51 (bs, 1H), 3,60 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,41(s, 3H), 3,10-3,16 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–(4–metoxibut–1–inil)fenil)propil carbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(4–metoxibutil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,81 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,20 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 3H), 4,53 (bs, 1H), 3,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,10-3,17 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3: La BOC desprotección de 3–(3–(4–metoxibutil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **122** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,615 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,19 (m, 1H), 6,99-7,02 (m, 3H), 3,29 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,54 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,44-1,49 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 142,7, 141,3, 128,8, 128,7, 126,4, 126,1, 72,1, 58,3, 38,8, 35,3, 32,3, 29,2, 29,1, 28,1, MS: 222 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 123

PREPARACIÓN DE 3-(3-(2-AMINOETOXI)FENIL)-1-FENILPROPAN-1-OL



480

Se preparó 3–(3–(2–aminoetoxi)fenil)–1–fenilpropan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

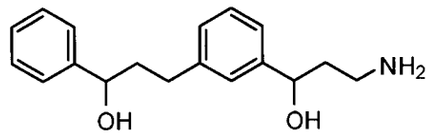
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con 1–fenilprop–2–in–1–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,55 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,10 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 2,26 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,45 g, 80%). MS: 366 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **123** como un semi-sólido blancuzco. Rendimiento (0,233 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,35 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 3H), 5,25 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 3,87 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,50-2,66 (m, 2H), 1,820-1,90 (m, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 159,2, 146,6, 144,1, 129,7, 128,5, 127,1, 126,3, 120,9, 114,9, 112,1, 72,1, 70,4, 41,5, 41,4, 40,6, 32,1, MS: 272 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 124

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(3–HIDROXI–3–FENILPROPIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

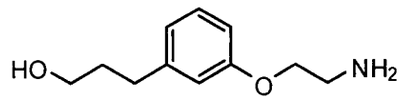
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de **43** con 1–fenilprop–2–in–1–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenil)propil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (0,408 g, 80%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenil)propil)acetamida produjo 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,365 g, 91%). Este compuesto se utilizó como tal para la siguiente transformación.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–fenilpropil)fenil)propil)acetamida y la posterior purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0-10% MeOH-NH_3 (9,5:0,5)-DCM) proporcionaron el Ejemplo **124** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,20 g, 74%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,33 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52-4,63 (m, 1H), 2,79-2,87 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 146,6, 145,7, 142,4, 128,6, 128,5, 127,4, 127,1, 126,2, 125,9, 123,4, 72,2, 70,3, 41,6, 37,1, 32,1, MS: 286 $[M+1]^+$.

EJEMPLO 125

PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–AMINOETOXI)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–(3–(2–aminoetoxi)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **64**.

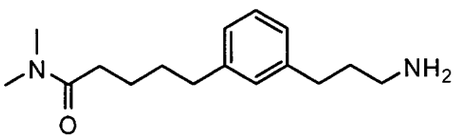
Etapa 1: La reacción de Sonogashira de bromuro **19** con propargil alcohol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxiprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite marrón. Rendimiento (1,0 g, 43%). El material crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: La reducción de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxiprop–1–inil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxipropil)fenoxi)etil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,563 g, 91%). MS: 290 [M-1].

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–(3–(3–hidroxipropil)fenoxi)etil)acetamida proporcionó el Ejemplo **125** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,21 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14-7,19 (m, 1H), 6,72-6,77 (m, 3H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 158,5, 143,8, 129,2, 120,7, 114,6, 111,6, 68,3, 60,1, 40,1, 34,2, 31,7, MS: 210 $[M+1]^{+}$.

EJEMPLO 126

PREPARACIÓN DE 5–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–*N*,*N*–DIMETILPENTANAMIDA



Se preparó 5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*,*N*–dimetilpentanamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **76**.

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **57** con *N*,*N*–dimetilpent–4–inamida proporcionó 3–(3–(5–(metilamino)–5–oxopent–1–inil)fenil)propil carbamato de *terc*–butilo. Rendimiento (1,10 g, crudo).

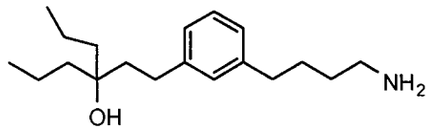
Etapa 2: La reducción de 3–(3–(5–(dimetilamino)–5–oxopent–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(5–(dimetilamino)–5–oxopentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite amarillo. Rendimiento (0,2 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,20 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 3H), 4,59 (bs, 1H), 3,10-3,17 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,58-2,64 (m, 4H), 2,32 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,52-1,78 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 3: La BOC desprotección de 3–(3–(5–(dimetilamino)–5–oxopentil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó clorhidrato de 5–(3–(3–aminopropil)fenil)–*N*,*N*–dimetil pentanamida. La neutralización con amoníaco conc. seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente (0-10%) MeOH:DCM) proporcionaron el Ejemplo **126** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,09 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,17 (m, 1H), 6,96-6,99 (m, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,50-2,56 (m, 6H), 2,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,60-1,66 (m, 6H), 1,43-1,59 (m, 4H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) δ 172,7,

142,5, 128,7, 128,6, 126,0, 37,2, 35,4, 35,2, 33,0, 32,6, 31,1, 24,8, MS: 263 $[M+1]^+$.

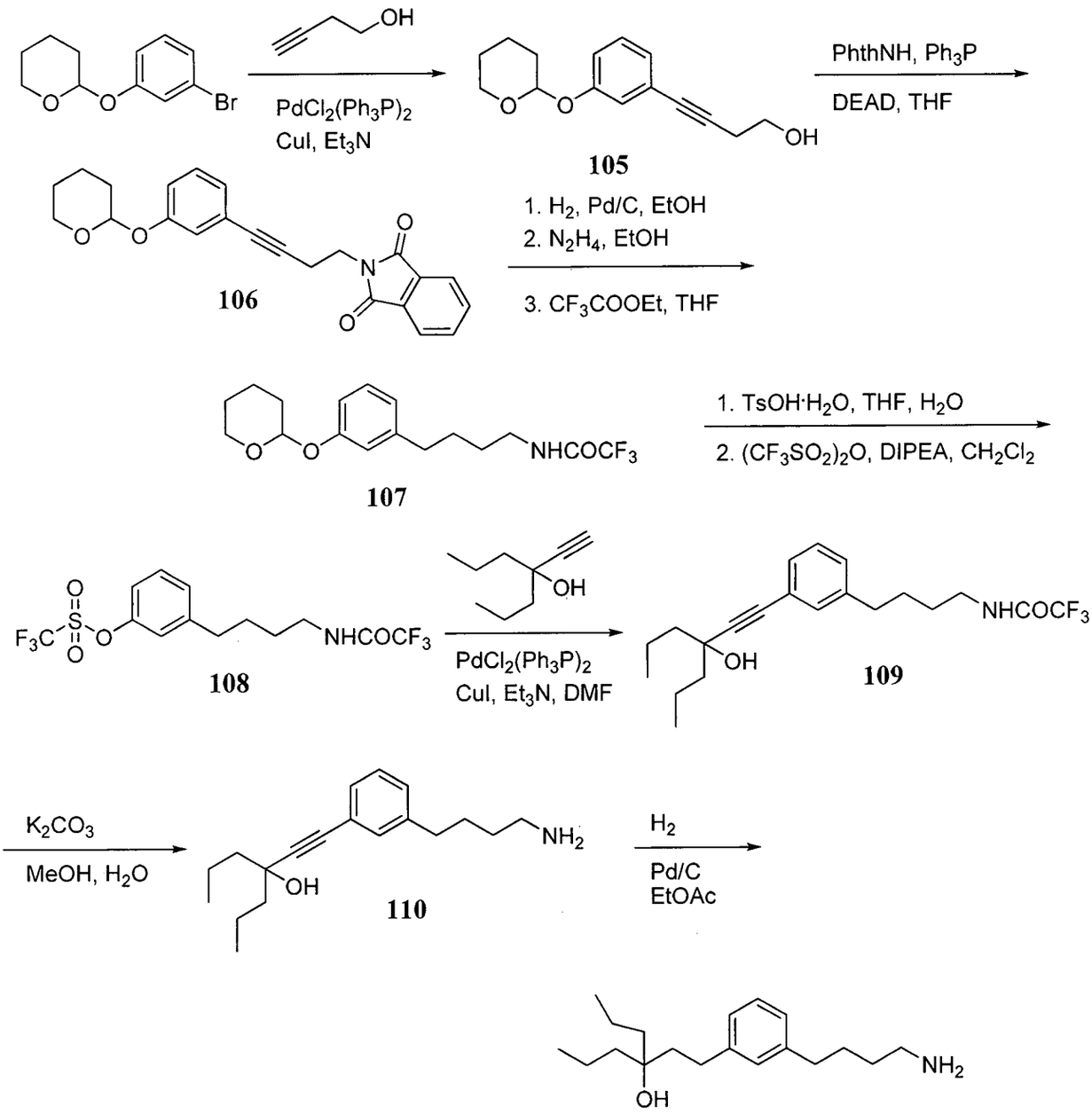
EJEMPLO 127

PREPARACIÓN DE 4–(3–(4–AMINOBUTIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(4–aminobutil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método del Esquema 22.

ESQUEMA 22



Etapa 1: Acoplamiento de Sonogashira de 3–tetrahidropiranilbromofenol y 3–butin–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 h. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 30% a 100% EtOAc-hexanos)

proporcionó el alcohol **105** como un aceite anaranjado. Rendimiento (2,46 g, 85%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 7,01 (m, 3H), 5,45 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,66 – 3,75 (m, 1H), 3,48 – 3,58 (m, 3H), 2,51 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,64 – 1,90 (m, 3H), 1,44 – 1,64 (m, 3H).

Etapa 2: Se adicionó azodicarboxilato de etilo (1,195 g, 6,86 mmol) bajo argón a una solución agitada de alcohol **105** (39 g, 5,64 mmol), ftalimida (0,90 g, 6,12 mmol) y trifenilfosfina (1,64 g, 6,25 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la ftalimida **106** como un aceite incoloro. Rendimiento (1,77 g, 84%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 – 7,88 (m, 2H), 7,68 – 7,73 (m, 2H), 7,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 – 7,04 (m, 1H), 6,92 – 6,97 (m, 2H), 5,36 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 (ddd, *J* = 3,13, 9,6, 14,5 Hz, 1H), 3,58 (dtd, *J* = 1,2, 4,1, 11,2 Hz, 1H), 2,80 (t, *J* = 7,2Hz, 2H), 1,92 – 2,05 (m, 1H), 1,78 – 1,85 (m, 2H), 1,52 – 1,73 (m, 3H).

Etapa 3: Una solución de butinilftalimida **106** (1,00 g, 2,66 mmol) en EtOH (abs, 50 mL) se desgasificó a través del burbujeo de argón durante 3 min. Se adicionó paladio sobre carbono (10%, 0,102 g) a la mezcla de reacción, la cual se desgasificó a través del burbujeo de argón durante 30 seg, y luego mediante la aplicación de vacío/H_2 tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 45 min y se filtró. El filtrado se utilizó directamente en la siguiente etapa.

La desprotección con monohidrato de hidrazina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **12** con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a +50°C durante 16 hs, proporcionó 4–(3–(tetrahidro–2*H*–piran–2–iloxi)fenil)but–3–in–1–amina como un aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

La protección de 4–(3–(tetrahidro–2*H*–piran–2–iloxi)fenil)but–3–in–1–amina con trifluoracetato de etilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo en THF, proporcionó trifluoracetamida **107** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,72 g, 78% luego de tres etapas); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (br.t, 1H), 7,12 – 7,18 (m, 1H), 6,75 – 6,83 (m 3H), 5,40 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 3,69 – 3,77 (m, 1H), 3,47 – 3,54 (m, 1H), 3,17 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,63 -1,90 (m, 3H), 1,40 – 1,62 (m, 7H).

Etapa 4: Una mezcla de **107** (0,72 g, 2,08 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0,366 g) en THF:H_2O (3:1, 20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La mezcla de reacción se particionó entre una solución acuosa de $NaHCO_3$-salmuera y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 50% EtOAc-hexanos) proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(4–(3–hidroxifenil)butil)acetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,438 g, 96%).

Una solución de anhídrido trifluormetansulfónico (0,32 mL, 1,90 mmol) se adicionó a una solución agitada de 2,2,2–triflúor–*N*–(4–(3–hidroxifenil)butil)acetamida (0,438 g, 1,68 mmol) y diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,87 mmol) a 0°C bajo argón en CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y se concentró bajo presión reducida. Se adicionó EtOAc al residuo y la mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el triflato **108** crudo como un aceite marrón claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (0,683 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (brt, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,34 (m, 3H), 3,17 (q, 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,40 – 1,60 (m, 4H).

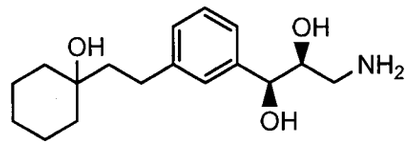
Etapa 5: El acoplamiento de Sonogashira de triflato **108** con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 15 hs, luego de la purificacón mediante cromatografía flash (gradiente 5% a 40% EtOAc-hexanos) proporcionó el alquinol **109** como un aceite marrón claro. Rendimiento (0,327 g, 51%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (brt, 1H), 7,20 – 7,34 (m, 1H), 7,13 – 7,18 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,17 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,38 – 1,62 (m, 12H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 6: La desprotección de trifluoracetamida **109** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19** con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3,5 h después de la purificación mediante cromatografía flash (10% - 100% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionó la amina **110** como un sólido blanco. Rendimiento (0,175 g, 71%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12 – 7,24 (m, 4H), 2,46 – 2,66 (m, 4H), 1,42 – 1,73 (m, 10H), 1,43 – 1,42 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,2 Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHZ, CD_3OD), δ 142,8, 131,3, 128,8, 128,3, 128,2, 123,6, 91,9, 83,9, 70,9, 44,5, 41,2, 35,2, 32,2, 28,6, 17,6, 13,6; RP-HPLC t_R = 7,06 min, 92,5% (AUC); LC-MS m/z = 288,25 $[M+H]^+$.

Etapa 7: Una solución de alquino **110** (0,0446 g, 0,155 mmol) en EtOAc (5 mL) se desgasificó mediante la aplicación de vac/argón 2x. Luego se adicionó Pd/C (10%, 0,0166 g) a la mezcla de reacción, se desgasificó mediante la aplicación de vac/H_2 2x, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hs. La filtración seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 50% de 20% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **127** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,0321 g, 71%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95-7,01 (m, 3H), 2,52-2,67 (m, 6H), 1,58-1,69 (m, 4H), 1,41-1,53 (m, 6H), 1,30-1,40 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 6H); RP-HPLC (Método 2) t_R = 7,06 min, 87,4% (AUC) ; LC-MS m/z = 288,25 $[M+H]^+$.

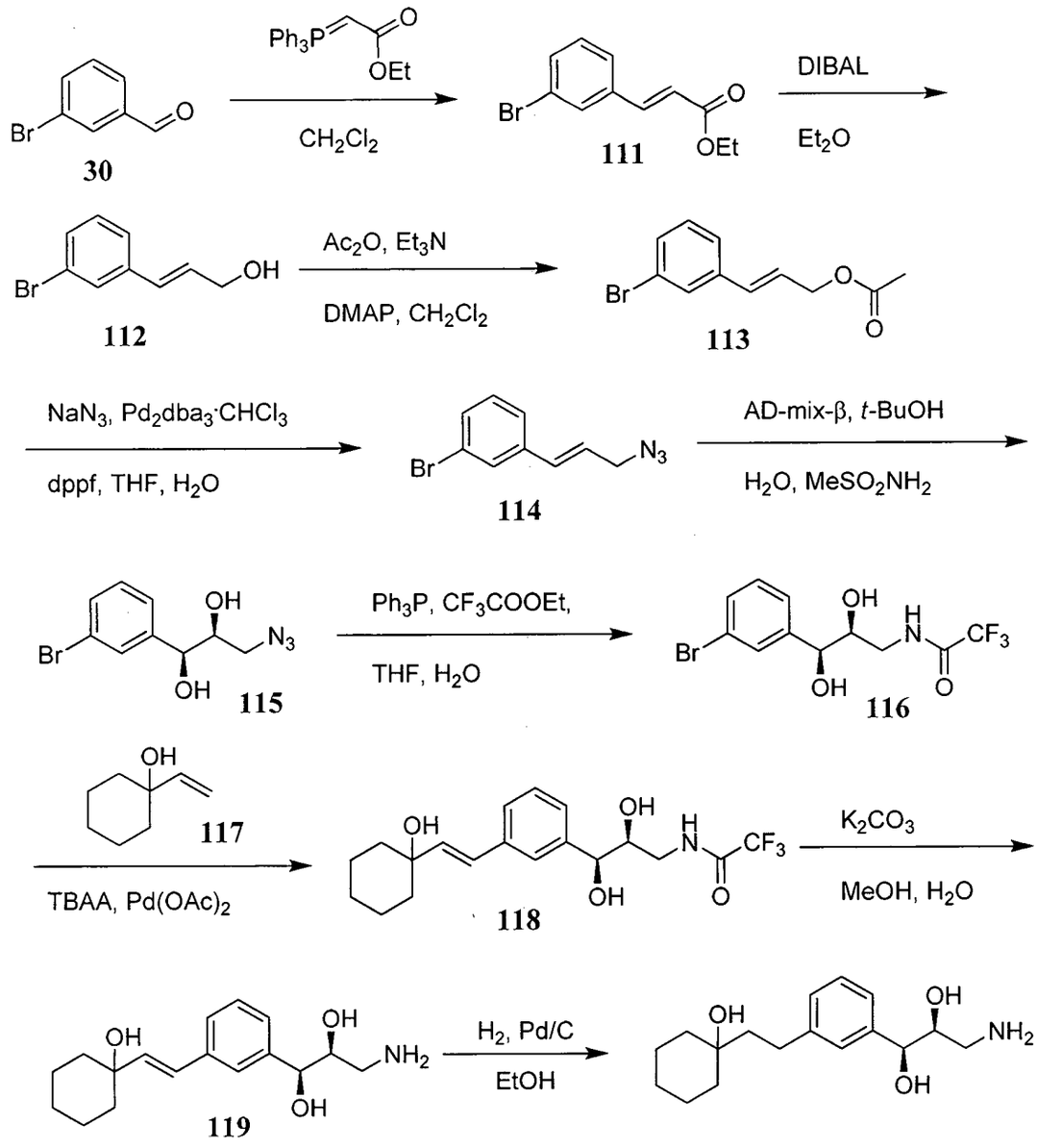
EJEMPLO 128

PREPARACIÓN DE (1*S*,2*S*)–3–AMINO–1–(3–(2–(1–HIDROXICICLOHEXIL)ETIL)FENIL)PROPANO–1,2–DIOL



Se preparó (1*S*,2*S*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propano–1,2–diol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 23.

ESQUEMA 23



Etapa 1: A una solución enfriada con hielo de 3–bromobenzaldehído (**30**) (3,9 mL, 33,30 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) se le adicionó (carbetoximetilen)–trifenilfosforano (11,65 g, 33,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 5 min, luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. El residuo se resuspendió en 5% EtOAc/hexanos, se agitó durante 10 min a temperatura ambiente y luego se filtró.

La torta de filtro se lavó con hexanos, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, hexanos a gradiente 10% EtOAc/hexanos) proporcionó el alil éster **111** como un sólido blanco. Rendimiento (7,63 g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,59 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 2: Una solución de hidruro de diisobutil aluminio (DIBAL-H, 60 mL de una solución 1,0 M en CH_2Cl_2, 60,0 mmol) se le adicionó a una solución enfriada con hielo de éster **111** (0,63 g, 29,9 mmol) en dietil éter (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 30 min luego de lo cual se adicionó una solución acuosa de $NaHSO_4$ (2 M, 42 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 hs mientras se entibiaba hasta temperatura ambiente. Se adicionó $MgSO_4$ anhidro a la mezcla de reacción agitada, y luego de 30 min la mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó excesivamente con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el alcohol **112** como un aceite incoloro. Rendimiento (6,42 g, cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,48-6,54 (m, 1H), 6,43 (dt, J = 4,3, 16,0 Hz, 1H), 4,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H).

Etapa 3: Se adicionó anhídrido acético (1,2 mL, 12,7 mmol) a una solución agitada de alcohol **112** (2,535 g, 11,90 mmol), Et_3N (2,0 mL, 14,3 mmol) y DMAP (0,141 g, 1,15 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 5% a 20% EtOAc/hexanos) proporcionó el acetato **113** como un aceite incoloro. Rendimiento (2,71 g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (t, J = 1,8 Hz,

1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,27 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,58-6,65 (m, 1H), 6,42 (dt, *J* = 5,9, 16,0 Hz, 1H), 4,66 (dd, *J* = 1,4, 5,9 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H).

Etapa 4: Una mezcla de acetato de alilo **113** (0,71 g, 10,6 mmol), azida de sodio (0,787 g, 12,1 mmol), agua (20 mL) y THF (50 mL) se desgasificó mediante el burbujeo de argón durante 3 min. Se adicionaron aducto de *tris*–dibencilidenacetonil–*bis*–paladio – cloroformo (0,158 g, 0,17 mmol) y difenilfosfinoferroceno (0,1773 g, 0,32 mmol) a la mezcla de reacción. El aire se evacuó mediante la aplicación de vacío/argón 3x y luego la mezcla de reacción se calentó a 60°C bajo argón durante 4 hs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se adicionó agua al residuo y el producto se extrajo dos veces con hexanos. Las capas de hexano combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron con $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 5% a 30% EtOAc/hexanos) proporcionó la alil azida **114** como un aceite incoloro. Rendimiento (1,90 g, 75%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,69 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,62-6,68 (m, 1H), 6,45 (dt, *J* = 6,3, 15,8 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 1,2, 6,3 Hz, 1H).

Etapa 5: A un frasco de fondo redondo de 100 ml se le colocó H_2O (19 mL) y *terc*-BuOH (19 mL) seguido por AD-mix-β (5,61 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min luego de lo cual se adicionó $MeSO_2NH_2$ (0,36 g, 3,79 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se agregó la alil azida **114** (0,90 g, 3,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 24 hs. Se adicionó $Na_2S_2O_3$ (6,30 g) y la mezcla se agitó durante otra hora luego de lo cual se le agregó EtOAc (50 mL) seguido por NaCl saturado (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y

se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 10% a 90% EtOAc/hexanos) para proporcionar el azido diol **115** como un aceite espeso incoloro. Rendimiento (1,02 g, 99%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 3,3, 12,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 8,0, 12,7 Hz, 1H).

Etapa 6: Una mezcla de azido diol **115** (0,826 g, 3,037 mmol), trifenilfosfina (0,84 g, 3,20 mmol), THF (10 mL), agua (0,2 mL) y trifluoracetato de etilo (1 mL) se calentó a 50°C durante 5 hs y luego se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 20% a 90% EtOAc/hexanos) proporcionó la trifluoracetamida **116** como un sólido blanco. Rendimiento (0,73 g, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,24 (dt, J = 4,9, 13,3 Hz, 1H), 2,98 (ddd, J = 5,7, 8,8, 13,3 Hz, 1H).

Etapa 7: Una mezcla de alqueno **116** (0,116 g, 0,922 mmol), bromuro **117** (0,242 g, 0,708 mmol), acetato de tetrabutilamonio (1,19 g) y $Pd(OAc)_2$ (0,029 g, 0,127 mmol) se calentó bajo argón a 90°C durante 5 hs. Se adicionaron agua y salmuera a la mezcla de reacción la cual se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 20% a 70% EtOAc/hexanos) proporcionó el alqueno **118** como una espuma blanca. Rendimiento (0,2128 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,51 (d, J = 16,2 Hz,

1H), 6,33 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,18 (dt, *J* = 4,5, 13,3 Hz, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 6,1, 8,8, 14,3 Hz, 1H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 7H), 1,18-1,26 (m, 1H).

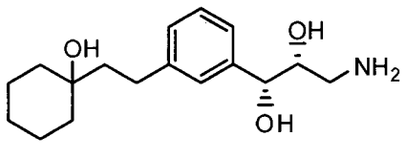
Etapa 8: Se desprotegió *N*–((2*S*,3*S*)–2,3–dihidroxi–3–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida (**118**) de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **19** con la excepción de que se utilizaron tres equivalentes de K_2CO_3 en una mezcla MeOH:H_2O (2:1) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 hs. Luego de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se resuspendió en EtOAc/EtOH y se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de 50% 7 N NH_3/MeOH en EtOAc/hexanos para proporcionar el alqueno **119** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,118 g, 74%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,42-7,44 (m, 1H), 7,30 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,62-2,70 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,48-1,66 (m, 7H), 1,28-1,40 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, MeOH-d_4) δ 142,3, 137,9, 137,7, 128,3, 126,7, 125,7, 125,6, 124,6, 76,0, 75,8, 71,2, 43,6, 37,5, 25,5, 21,9, 20,9; RP-HPLC (Método 1) t_R = 4,73 min, 97% (AUC); ESI MS *m/z* 292,3 $[M+H]^+$.

Etapa 9: Una solución de alqueno **119** (0,0612 g, 0,21 mmol) en EtOH (abs, 8 mL) se desgasificó mediante la aplicación de vac/argón 2x. Luego se adicionó Pd/C (10%, 0,0139 g) a la mezcla de reacción, se desgasificó mediante la aplicación de vac/H_2 2x y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hs. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo **128** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,0454 g, 74%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20-7,25 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,64 (q, *J* = 6,1 Hz,

1H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,40-1,73 (m, 12H), 1,26-1,38 (m, 2H); RP-HPLC (Método 2) t_R = 5,13 min, 92,2% (AUC); ESI MS *m/z* = 294,46 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 129

PREPARACIÓN DE (1*R*,2*R*)–3–AMINO–1–(3–(2–(1–HIDROXICICLOHEXIL)ETIL)FENIL)PROPANO–1,2–DIOL



Se preparó (1*R*,2*R*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propano–1,2–diol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **128**.

Etapa 1: La dihidroxilación de alil azida **114** se llevó a cabo utilizando AD–mix–α para proporcionar (1*R*,2*R*)–3–azido–1–(3–bromofenil)propano–1,2–diol. Rendimiento (0,966 g, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 3,3, 12,5 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 8,0, 12,7 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción y la protección de (1*R*,2*R*)–3–azido–1–(3–bromofenil)propano–1,2–diol proporcionó *N*–((2*R*,3*R*)–3–(3–bromofenil)–2,3–dihidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un sólido blanco. Rendimiento 0,66 g, 69%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 4,7 Hz, 1H),

3,70-3,76 (m, 1H), 3,24 (dt, *J* = 4,9, 13,3 Hz, 1H), 2,98 (ddd, *J* = 5,7, 8,8, 13,3 Hz, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de *N*–((2*R*,3*R*)–3–(3–bromofenil)–2,3–dihidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con la olefina **117** proporcionó *N*–((2*R*,3*R*)–2,3–dihidroxi–3–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida como una espuma amarronada. Rendimiento (0,1958 g, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,94 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,18 (dt, *J* = 4,5, 13,3 Hz, 1H), 2,99 (ddd, *J* = 6,1, 8,8, 14,3 Hz, 1H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 7H), 1,18-1,26 (m, 1H).

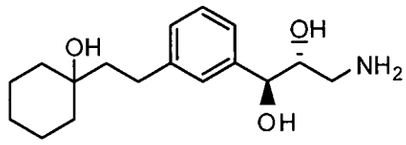
Etapa 4: La desprotección de *N*–((2*R*,3*R*)–2,3–dihidroxi–3–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó (1*R*,2*R*)–3–amino–1–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propano–1,2–diol como un aceite incoloro. Rendimiento (0,16 g, cuant.). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,42-7,44 (m, 1H), 7,30 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,62-2,70 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 2H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,48-1,66 (m, 7H), 1,28-1,40 (m, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, MeOH-d_4) δ 142,3, 137,9, 137,7, 128,3, 126,7, 125,7, 125,6, 124,6, 76,0, 75,8, 71,2, 43,6, 37,5, 25,5, 21,9, 20,9, ESI MS *m/z* 292,3 $[M+H]^+$; HPLC (Método 1) 96% (AUC), t_R = 4,73 min.

Etapa 5: La hidrogenación de (1*R*,2*R*)–3–amino–1–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propano–1,2–diol proporcionó el Ejemplo **129** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,0380 g, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20-7,25 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,64 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,64-2,69 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,40-1,73 (m,

12H), 1,26-1,38 (m, 2H); RP-HPLC (Método 2) t_R = 5,17 min, 94,4% (AUC); ESI MS *m/z* = 294,46 $[M+H]^+$.

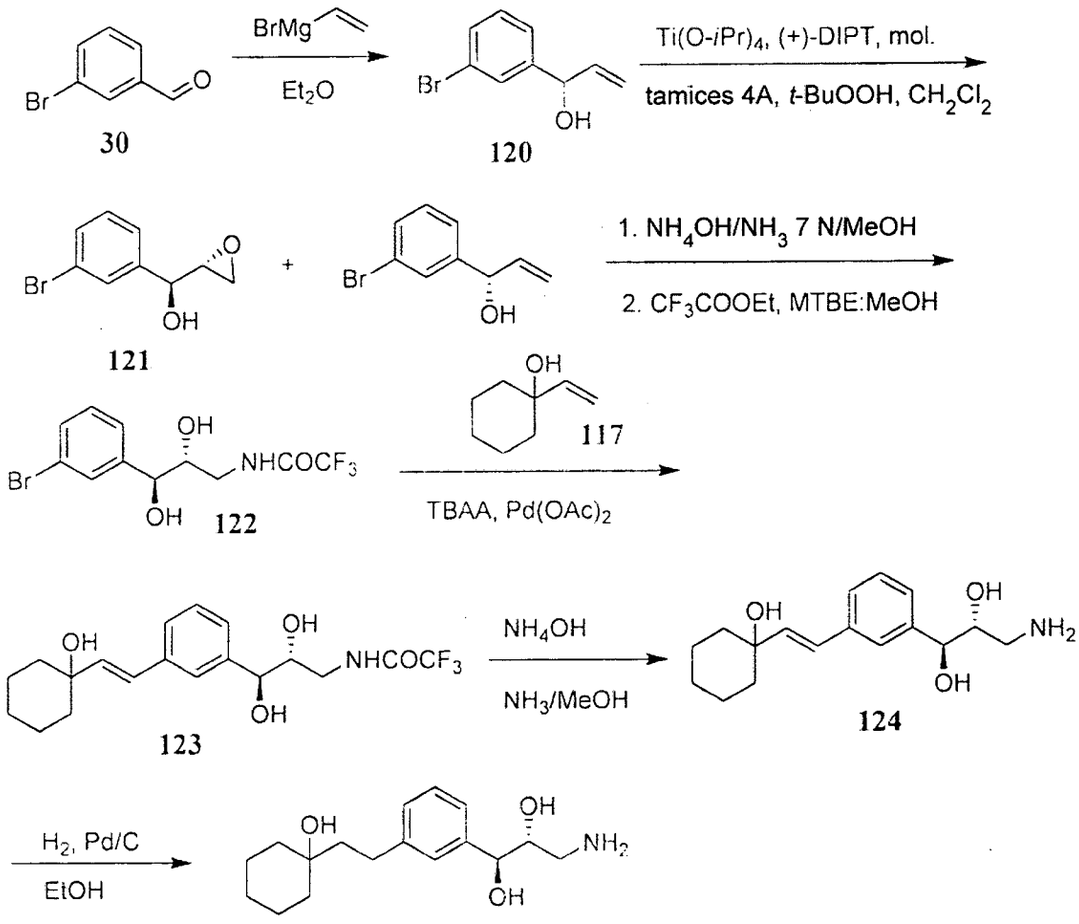
EJEMPLO 130

PREPARACIÓN DE (1*S*,2*R*)–3–AMINO–1–(3–(2–(1–HIDROXICICLOHEXIL)ETIL)FENIL)PROPANO–1,2–DIOL



Se preparó (1*S*,2*R*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propano–1,2–diol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 24.

ESQUEMA 24



Etapa 1: Una solución recientemente preparada de bromuro de vinil magnesio (30,0 mL de una solución 1,0 M en THF, 30 mmol) se adicionó lentamente bajo argón a una solución enfriada con hielo de 3–bromobenzaldehído (**30**) (3,2 mL, 27,3 mmol) en dietil éter anhidro (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min, luego de lo cual se adicionó una solución acuosa de NH_4Cl (25%, 50 mL). La mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 5% a 300% EtOAc/hexanos) para proporcionar el alil alcohol **120** como un aceite

incoloro. Rendimiento (4,22 g, 73%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,49 (m, 1H), 7,40 (dt, *J* = 1,8, 7,4 Hz, 1H), 7,24-7,32 (m, 2H), 5,85-5,94 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,24 (dt, *J* = 1,8, 17,0 Hz, 1H), 5,00-5,07 (m, 2H).

Etapa 2: A una mezcla fría (-23°C) de tamices moleculares 4Å en polvo (6,4 g) y tetraisopropóxido de titanio (5,5 mL, 18,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (110 mL) se le adicionó tartrato de *L*–(+)–diisopropilo (DIPT, 4,7 mL, 22,49 mmol) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a -20°C y se adicionó una solución de alil alcohol **120** (4,0 g, 18,8 mmol) en CH_2Cl_2anhidro (80 mL) durante 5 mins. Después de que la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min, se adicionó una solución de hidroperóxido de *terc*-butilo (5,0-6,0 M en nonano, 2 mL, aprox 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 7,5 hrs, se mantuvo a -20°C durante la noche, se agitó a -20°C durante otras 7 hs y se dejó a -20°C y luego se mantuvo a -20°C durante 43 hs. Se adicionó una solución acuosa de ácido *L*-tartárico (10%, 110 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, luego se adicionó una solución acuosa saturada de Na_2SO_4 (20 mL). La mezcla se agitó enérgicamente durante 1 h a temperatura ambiente, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dietil éter, luego con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $NaSO_4$ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 30% a 70% EtOAc/hexanos) para proporcionar una mezcla de epóxido **121**, DIPT (relación molar 1:1) y **120** sin reaccionar como un aceite incoloro. Vuelta a purificar mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 5% a 10% EtOAc/CH_2Cl_2) proporcionó una mezcla de epóxido **121** y DIPT (relación molar 1:0,85) como un aceite incoloro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (3,44 g, 85,6%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 1,2, 2,0, 7,8 Hz,

1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,69 (ABd, *J* = 5,5, 3,9 Hz, 1H), 2,63 (ABd, *J* = 5,3, 2,7 Hz, 1H).

Etapa 3: Una solución del epóxido **121** crudo (0,47 g, 0,803 mmol), hidróxido de amonio (25%, 5 mL) y NH_3/MeOH (7 N, 5 mL) se agitó en una botella de presión a temperatura ambiente durante 20 hs, y luego se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MTBE:MeOH (1:1, 10 mL) y se adicionó trifluoracetato de etilo (3,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (gel de sílice, gradiente 30% a 60% EtOAc/hexanos) para proporcionar la trifluoracetamida **122** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,248 g, 66%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,17 (br. t, 1H), 7,51 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 1,2, 2,0, 7,9 Hz, 1H), 7,30-7,33 (m, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 6,06 Hz, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 3,38 (dt, *J* = 4,1, 13,7 Hz, 1H), 3,05-3,13 (m, 1H).

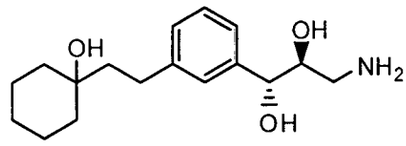
Etapa 4: Acoplamiento de bromuro **122** con la olefina **117** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **128** con la excepción de que se utilizó como solvente de reacción DMF desgasificada anhidra (1 mL), la reacción se calentó a 90°C durante 3 hs luego a 60°C durante la noche. Luego de la adición de agua, el producto se extrajo con EtOAc (3x) para proporcionar la olefina **123** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,194 g, 70%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 3,3, 4,7, 13,3 Hz, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,37-1,54 (m, 7H), 1,18-1,25 (m, 1H).

Etapa 5: Una mezcla de trifluoracetamida **123** (0,189 g, 0,488 mmol), NH_3/MeOH (7 N, 3,0 mL) e hidróxido de amonio (10,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 68 hs y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente de 50% a 100% 7 N NH_3/MeOH en EtOAc/hexanos para proporcionar la amina cruda como un aceite incoloro. La amina se volvió a purificar mediante cromatografía flash utilizando 20% 7 N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2 para proporcionar el alqueno **124** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,065 g, 46%); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,42-7,45 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 3,5, 13,1 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 8,0, 13,1 Hz, 1H), 1,47-1,76 (m, 9H), 1,25-1,40 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, MeOH-d_4) δ 142,7, 137,8, 137,5, 128,1, 126,9, 125,8, 125,4, 124,8, 76,1, 75,7, 71,2, 43,3, 37,5, 25,5, 21,9; RP-HPLC (Método 2) 97% (AUC), t_R = 5,44 min; ESI MS *m/z* 292,5 $[M+H]^+$.

Etapa 6: La hidrogenación de alqueno **124** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **128** proporcionó el Ejemplo **130** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,0513 g, cuant); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19-7,25 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 3,3, 6,1, 9,6 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 3,5, 13,1 Hz, 1H), 2,63-2,70 (m, 3H), 1,42-1,74 (m, 12H), 1,26-1,37 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, MeOH-d_4) δ 143,1, 142,3, 128,0, 127,3, 126,8, 124,1, 76,2, 75,5, 70,9, 44,5, 43,2, 37,0, 29,4, 25,9, 22,1, 17,2; RP-HPLC (Método 2) t_R = 5,30 min, 92,7% (AUC); ESI MS *m/z* = 294,46 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 131

PREPARACIÓN DE (1*R*,2*S*)–3–AMINO–1–(3–(2–(1–HIDROXICICLOHEXIL)ETIL)FENIL)PROPANO–1,2–DIOL



Se preparó (1*R*,2*S*)–3–amino–1–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)propano–1,2–diol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **130**.

Etapa 1: La epoxidación de alil alcohol **120** utilizando tartrato de *D*–(–)–diisopropilo proporcionó (*R*)–(3–bromofenil)((*S*)–oxiran–2–il)metanol crudo como un aceite incoloro. Rendimiento (4,12 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,41 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,99-3,03 (m, 1H), 2,69 (ABd, *J* = 5,5, 3,9 Hz, 1H), 2,63 (ABd, *J* = 5,3, 2,7 Hz, 1H).

Etapa 3: La apertura del anillo epóxido y la protección de la amina con un grupo trifluoracetilo proporcionaron *N*–((2*S*,3*R*)–3–(3–bromofenil)–2,3–dihidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,322 g, 42%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,37 (ddd, *J* = 3,3, 4,7, 13,3 Hz, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,37-1,54 (m, 7H), 1,18-1,25 (m, 1H).

Etapa 4: El acoplamiento de Heck de *N*–((2*S*,3*R*)–3–(3–bromofenil)–2,3–dihidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con la olefina **105** proporcionó *N*–((2*S*,3*R*)–2,3–dihidroxi–3–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,266 g, 76%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,39-4,43 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H),

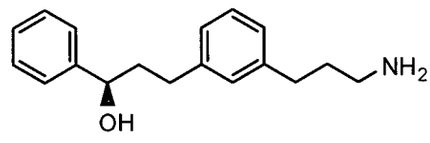
3,37 (ddd, *J* = 3,3, 4,7, 13,3 Hz, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,37-1,54 (m, 7H), 1,18-1,25 (m, 1H).

Etapa 5: La desprotección de *N*–((2*S*,3*R*)–2,3–dihidroxi–3–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó (1*R*,2*S*)–3–amino–1–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propano–1,2–diol como un aceite incoloro. Rendimiento (0,104 g, 52%); ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,42-7,45 (m, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 3,5, 13,1 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 8,0, 13,1 Hz, 1H), 1,47-1,76 (m, 9H), 1,25-1,40 (m, 1H).

Etapa 6: La hidrogenación de (1*R*,2*S*)–3–amino–1–(3–((*E*)–2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)propano–1,2–diol proporcionó el Ejemplo **131** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,0834 g, 96%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19-7,25 (m, 2H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 3,3, 6,1, 9,6 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 3,5, 13,1 Hz, 1H), 2,63-2,70 (m, 3H), 1,42-1,74 (m, 12H), 1,26-1,37 (m, 2H); RP-HPLC (Método 2) t_R = 5,31 min, 88,0% (AUC); ESI MS *m/z* = 294,48 $[M+H]^+$

EJEMPLO 132

PREPARACIÓN DE (*R*)–3–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–1–FENILPROPAN–1–OL



Se preparó (*R*)–3–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–fenilpropan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

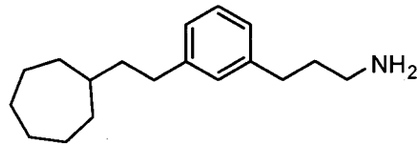
Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de *(R)*–1–fenilprop–2–in–1–ol con *N*–(3–(3–bromofenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó *(S)*–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenil)propil)acetamida como un sólido ámbar. Rendimiento (0,73 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57-7,59 (m, 2H), 7,17-7,40 (m, 7H), 5,60 (s, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 2,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,86 (quint, *J* = 6,8 Hz, 2H)

Etapa 2: La desprotección de *(S)*–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(3–hidroxi–3–fenilprop–1–inil)fenil)propil)acetamida proporcionó *(S)*–3–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–fenilprop–2–in–1–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,239 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56-7,59 (m, 1H), 7,16-7,39 (m, 8H), 5,60 (s, 1H), 2,58-2,62 (m, 4H), 1,69-1,77 (m, 2H).

Etapa 3: La reducción de *(S)*–3–(3–(3–aminopropil)fenil)–1–fenilprop–2–in–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 100% (7 N NH_3/MeOH)/DCM), proporcionaron el Ejemplo **132** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,103 g, 81%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 – 7,36 (m, 4H), 7,24 – 7,30 (m, 1H), 7,15 – 7,21 (m, 1H), 6,97 – 7,03 (m, 3H), 4,66 (dd, *J* = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 2,56 – 2,76 (m, 6H), 1,96 – 2,16 (m, 2H), 1,69 – 1,79 (m, 2H), 1,50 – 1,70 (brs, 3H). ESI MS *m/z* 270,21 $[m + H]^+$, 252,17 $[m + H – OH]^+$.

EJEMPLO 133

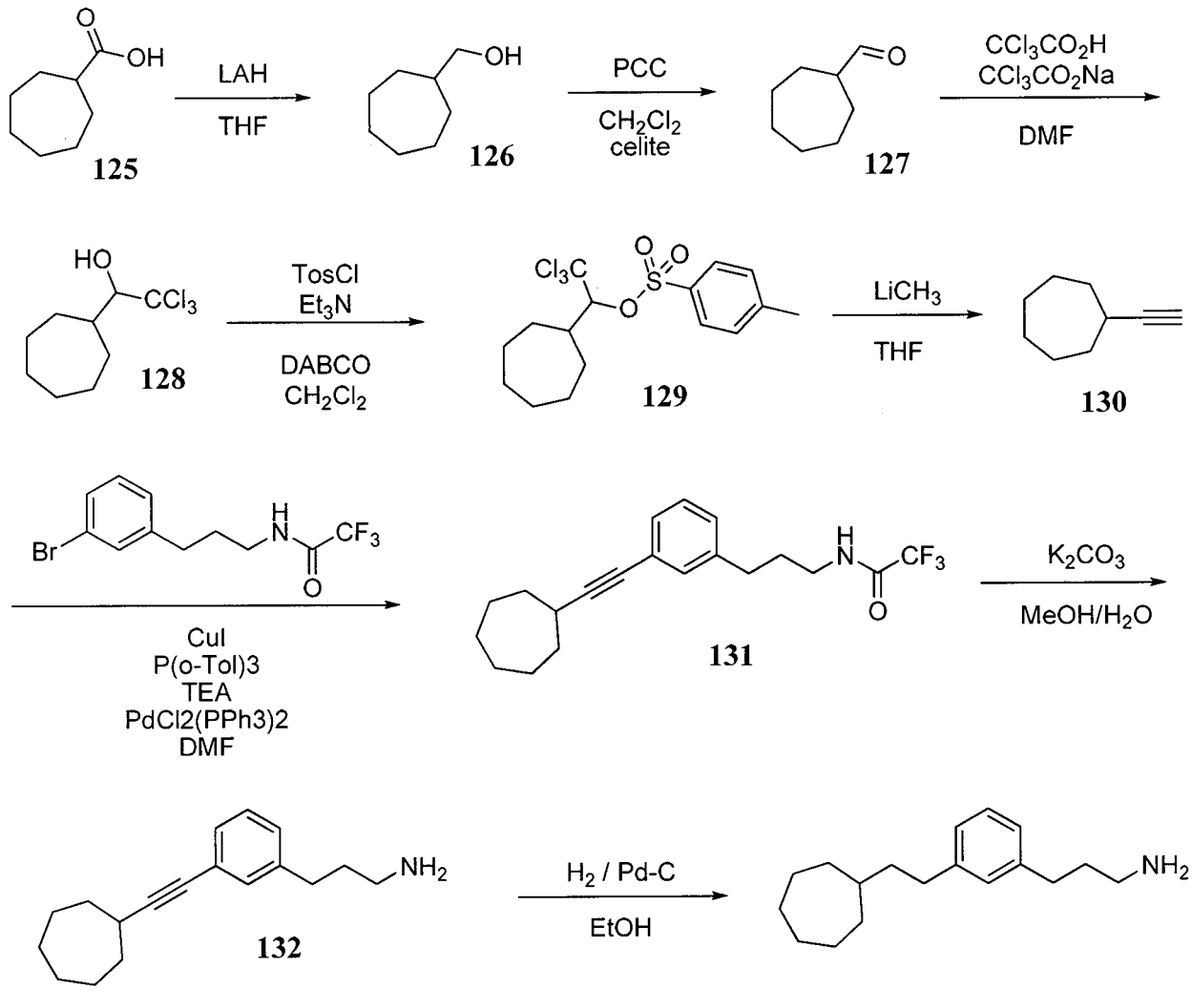
PREPARACIÓN DE 3–(3–(2–CICLOHEPTILETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



505

Se preparó 3–(3–(2–cicloheptiletil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se muestra en el Esquema 25.

ESQUEMA 25



Etapa 1: Se adicionó LAH (180 mL de una solución 1 M, 176 mmol) lentamente a una solución de ácido **125** (25 g, 176 mmol), en THF anhidro (500 mL) bajo argón a 5°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se agitó 1 h, se enfrió nuevamente hasta 5°C, luego se inactivó a través de la adición lenta de Na_2SO_4 acuoso saturado. El precipitado resultante se removió mediante filtración, luego el filtrado se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre

506

Na_2SO_4, se filtró y se concentró para proporcionar el alcohol **126** como un aceite incoloro. Rendimiento (21 g, 98%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,38 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,38 – 1,80 (m, 12H), 1,10 – 1,20 (m, 2H).

Etapa 2: Una solución de alcohol **126** (4,5 g, 35 mmol) en diclorometano (10 mL) se adicionó a una mezcla en agitación de clorocromato de piridinio (9,4 g, 43,8 mmol) y celite (10 g) en diclorometano (100 mL) y la reacción se agitó 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y la almohadilla se enjuagó con dietil éter. El filtrado combinado se concentró, proporcionando el aldehído impuro **127** como un aceite verde, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación. Rendimiento (4,1 g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 2,28 – 2,36 (m, 1H), 1,88 – 1,95 (m, 2H), 1,40 – 1,70 (m, 10H).

Etapa 3: Se adicionó tricloroacetato de sodio en 3 alícuotas durante 10 min a una solución agitada de aldehído **127** (14,9 g,118 mmol) y ácido tricloroacético (19,3 g, 177 mmol) en DMF (150 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió en un baño de hielo, luego se inactivó y se diluyó con agua. La solución se extrajo con hexanos y se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, agua, y salmuera. Las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el alcohol impuro **128** como un aceite amarillo, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación. Rendimiento (23,4 g, 80%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,85 (br s, 1H), 2,20 – 2,30 (m, 1H), 1,88 – 2,08 (m, 1H), 1,36 – 1,84 (m, 11H).

Etapa 4: Se le adicionó cloruro de *p*-toluensulfonilo (3,34 g, 17,5 mmol) a una solución de alcohol **128** (4,3 g, 17,5 mmol), trietilamina (3,6 mL, 26,3 mmol), y diazabiciclooctano (0,586 g, 5,2 mmol) en 40 mL de diclorometano y se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La reacción se lavó con agua (40 mL), y HCl 5 N (40 mL). La acuosa combinada se extrajo con diclorometano (40 mL) y las orgánicas combinadas se lavaron además con HCl 2 N, agua, y salmuera,

luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0 – 10% EtOAc/hexanos) proporcionó el sulfonato **129** como cristales amarillo pálido. Rendimiento (2,65 g, 38%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,24 – 2,32 (m, 1H), 1,98 – 2,06 (s, 1H), 1,78 – 1,88 (m, 1H), 1,60 – 1,73 (m, 3H), 1,28 – 1,60 (m, 8H).

Etapa 5: Se adicionó gota a gota metillitio (7,0 mL de una solución 1,6 M en dietil éter, 11,25 mmol) a una solución en agitación de sulfonate **129** (1 g, 2,5 mmol) en THF anhidro (15 mL) bajo argón a 5°C. La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente, se agitó 16 h, luego se inactivó a través de la adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con hexanos, y las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el etinilcicloheptano (**130)** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,270 g, 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,51 (s, 1H), 1,99 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,73 – 1,83 (m, 2H), 1,55 – 1,70 (m, 4H), 1,35 – 1,55 (m, 6H).

Etapa 6: El acoplamiento de Sonogashira de etinilcicloheptano **(130)** con *N*–(3–(3–bromofenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguido por cromatografía flash (gradiente 0 – 25% EtOAc/hexanos), proporcionaron el alquino **131** como un sólido ámbar. Rendimiento (0,556 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 – 7,26 (m, 3H), 7,03 – 7,08 (m, 1H), 6,28 (br s, 1H), 3,36 (dt, *J* = 6,8, 6,8 Hz, 2H), 2,75 – 2,83 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,85 – 1,95 (m, 4H), 1,69 – 1,80 (m, 4H), 1,48 – 1,65 (m, 6H).

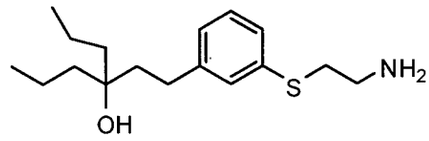
Etapa 7: La desprotección de alquino **131** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (5% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano), proporcionaron el alquino **132** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,226 g,

56%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 – 7,25 (m, 3H), 7,03 – 7,08 (m, 1H), 2,74 – 2,82 (m, 1H), 2,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,68 – 1,80 (m, 6H), 1,46 – 1,64 (m, 6H), 1,30 (br s, 2H).

Etapa 8: La reducción de alquino **132** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 100% (7 N NH_3/MeOH)/DCM), proporcionaron el Ejemplo **133** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,081 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD3OD) δ 7,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,92 – 7,00 (m, 3H), 2,52 – 2,65 (m, 6H), 1,70 – 1,80 (m, 4H), 1,60 – 1,70 (m, 2H), 1,36 – 1,60 (m, 9H), 1,18 – 1,28 (m, 2H). ESI MS *m/z* 260,25 $[m + H]^+$.

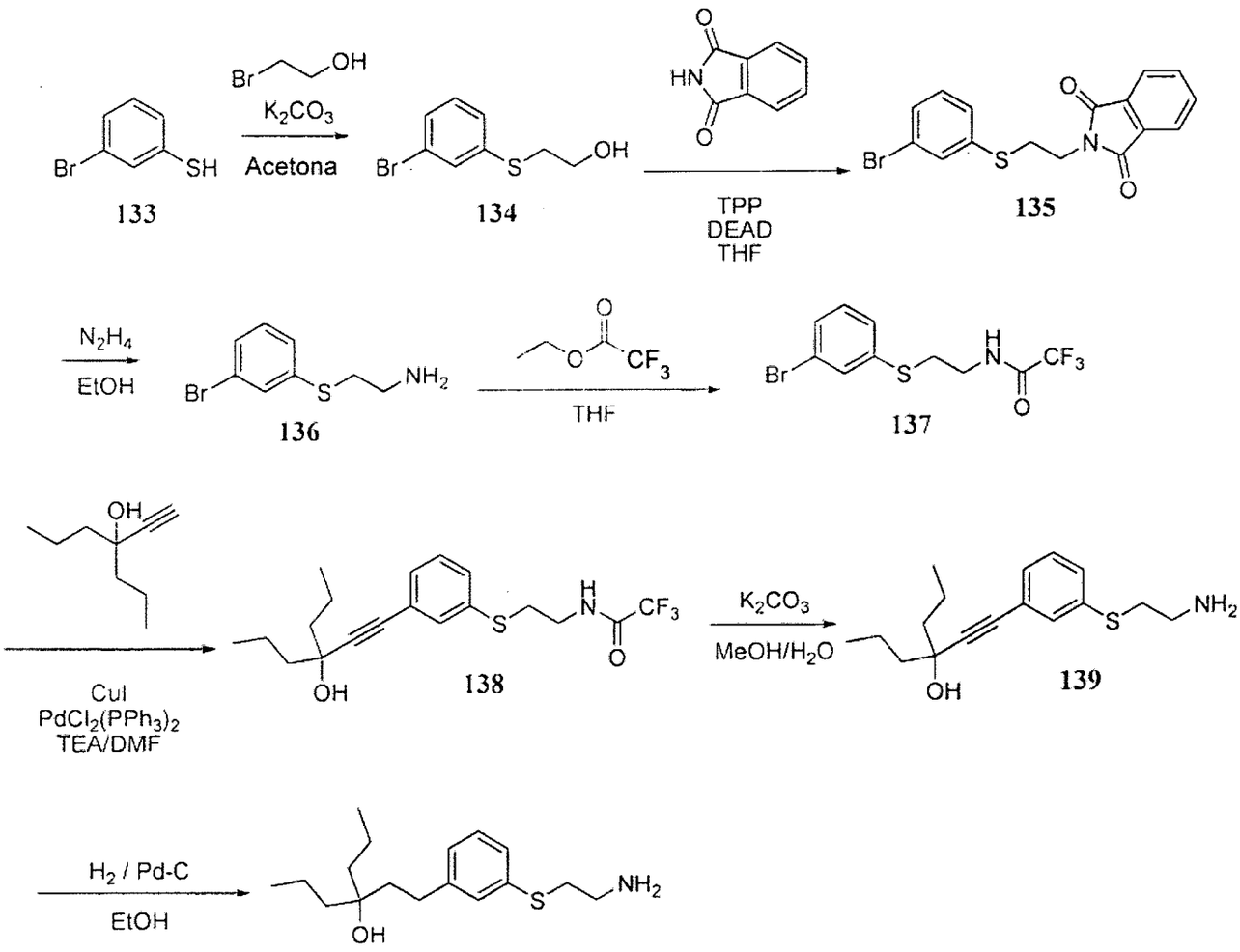
EJEMPLO 134

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETILTIO)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(2–aminoetiltio)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 26.

ESQUEMA 26



Etapa 1: Se combinaron 3–bromobencenotiol (**133**) (3 g, 15,9 mmol), 2–bromoetanol (2,4 g, 19,1 mmol), y K_2CO_3 (4,4 g, 32 mmol) en acetona (20 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La acetona se removió bajo presión reducida y el residuo se extrajo a partir de agua con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el alcohol **134** como un aceite amarillo sin purificación. Rendimiento (3,6 g, 97%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 0,8, 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 0,8, 1,6,

510

8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,18 (brs, 1H).

Etapa 2: El acoplamiento de Mitsunobu de **134** con ftalimida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **21**, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionaron el bromuro **135** como un sólido blanco. Rendimiento (4,04 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77–7,84 (m, 2H), 7,66 – 7,72 (m, 2H), 7,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,6Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,22 (*J* = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 3: La desprotección del bromuro **135** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** proporcionó la amina **136** como un aceite amarillo. Rendimiento (1,56 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,21 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,87 – 3,0 (m, 2H), 2,82 – 2,86 (m, 2H), 1,7 – 2,4 (brs, 2H).

Etapa 4: La amidación de la amina **136** de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 5 – 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionaron la trifluoramida **137** como un aceite incoloro. Rendimiento (1,75 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 0,8, 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (brs, 1H), 3,55 (app q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H).

Etapa 5: El acoplamiento de Sonogashira de 4–etinilheptan–4–ol con la *N*–(2–(3–bromofeniltio)etil)–2,2,2–trifluoracetamida **(137)** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionaron el alquinol **138** como un sólido de color. Rendimiento (0,22 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,52 – 9,60 (m, 1H), 7,26 – 7,36 (m, 3H), 7,16 – 7,20 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,60 (ddd, *J* = 6,4 Hz, 2H),

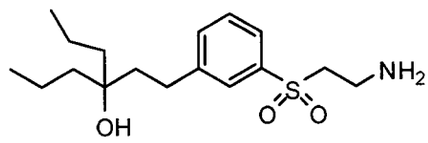
3,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 – 1,62 (m, 4H), 1,38 – 1,52 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 6: La desprotección de alquinol **138** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron la amina **139** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,89 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,36 – 7,38 (m, 1H), 7,32 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 3,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (brs, 2H), 1,62 – 1,74 (m, 4H), 1,50 – 1,62 (m, 4H), 0,97 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 7: La reducción de amina **139** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **1**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 100% (7 N NH_3/MeOH)/DCM), proporcionaron el Ejemplo **134** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,042 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 – 7,21 (m, 3H), 6,99 – 7,03 (m, 1H), 2,99 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,91 (brs, 2H), 2,56 – 2,62 (m, 2H), 1,66 – 1,73 (m, 2H), 1,40 – 1,60 (m, 7H), 1,28 – 1,40 (m, 4H), 0,924 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 296,29 $[m + H]^+$, 278,25 $[m + H - OH]^+$.

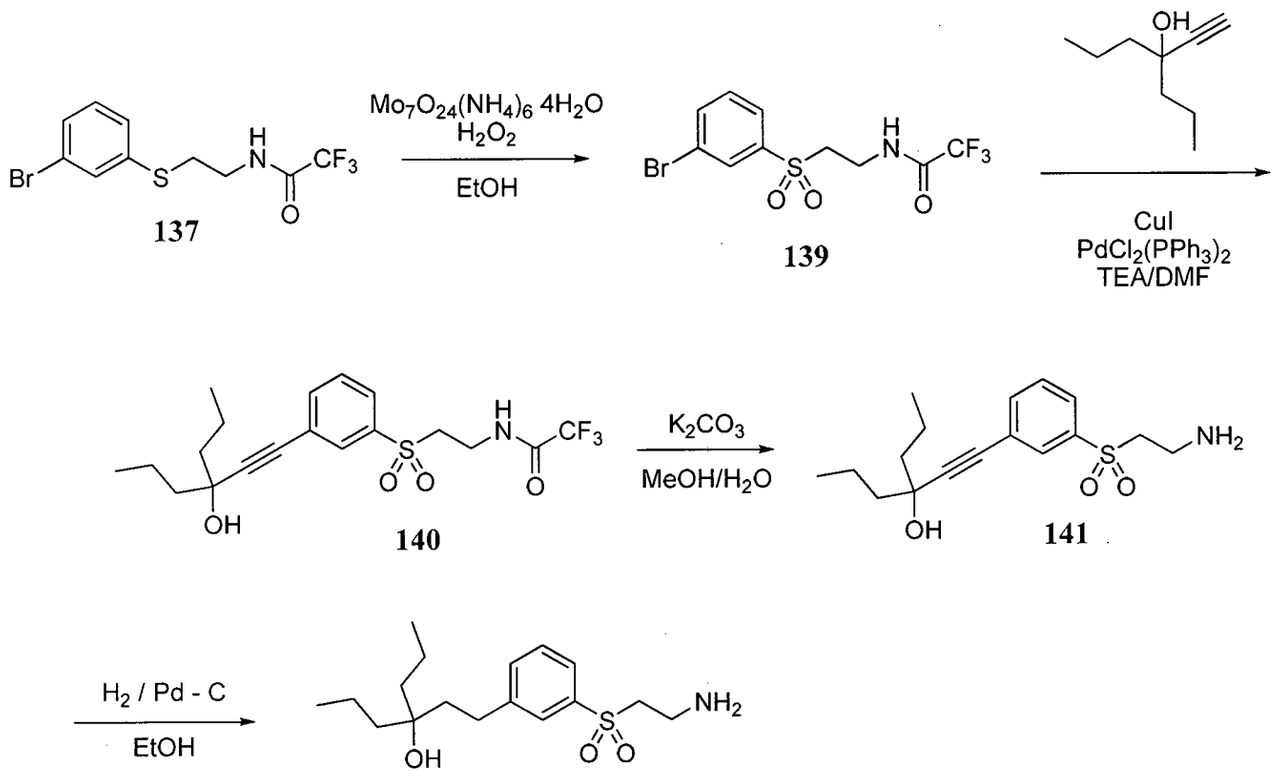
EJEMPLO 135

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETILSULFONIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(2–aminoetilsulfonil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 27.

ESQUEMA 27



Etapa 1: A una solución del bromuro **137** (0,6 g, 1,83 mmol) en etanol (10 mL) a temperatura ambiente se le adicionó molibdato de amonio tetrahidrato (0,68 g, 0,55 mmol (30%)), y peróxido de hidrógeno (1,9 mL de una solución ac 30%, 18,3 mmol). La reacción se agitó durante la noche luego se inactivó con $Na_2S_2O_3$acuoso saturado (4 mL). El etanol se removió al vacío y el residuo se extrajo a partir de agua con acetato de etilo. Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron al vacío, y se purificaron mediante cromatografía flash (gradiente 5-50% acetato de etilo/hexanos), proporcionando la sulfona **139** como un sólido ceroso blanco. Rendimiento (0,615 g, 93%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,87 (m, 2H), 7,49 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 (brs, 1H), 3,81 – 3,88 (m, 2H), 3,33 – 3,38 (m, 2H).

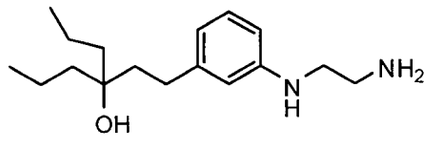
Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de **139** con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionaron el alquinol **140** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,515 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,93 (m, 1H), 7,80 – 7,84 (m, 1H), 7,69 – 7,73 (m, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (brs, 1H), 3,79 – 3,86 (m, 2H), 3,31 – 3,36 (m, 2H), 1,93 (brs, 1H), 1,64 – 1,78 (m, 4H), 1,51 – 1,64 (m, 4H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de trifluoramida **140** de acuerdo con el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano), proporcionaron el alquino **141** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,21 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,90 – 7,92 (m, 1H), 7,78 – 7,82 (m, 1H), 7,62 – 7,64 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,20 – 3,25 (m, 2H), 3,07 – 3,15 (m, 2H), 1,81 (brs, 3H), 1,62 – 1,75 (m, 4H), 1,50 – 1,62 (m, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 4: La reducción del alquino **141** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 100% (7 N NH_3/MeOH)/DCM), proporcionaron el Ejemplo **135** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,081 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 – 7,74 (m, 2H), 7,44 – 7,49 (m, 2H), 3,20 – 3,24 (m, 2H), 3,08 – 3,13 (m, 2H), 2,69 – 2,75 (m, 2H), 1,68 – 1,74 (m, 2H), 1,43 – 1,52 (m, 7H), 1,26 – 1,40 (m, 4H), 0,92 (t, 8,0 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 328,31 $[m + H]^+$, 310,27 $[m + H – OH]^+$.

EJEMPLO 136

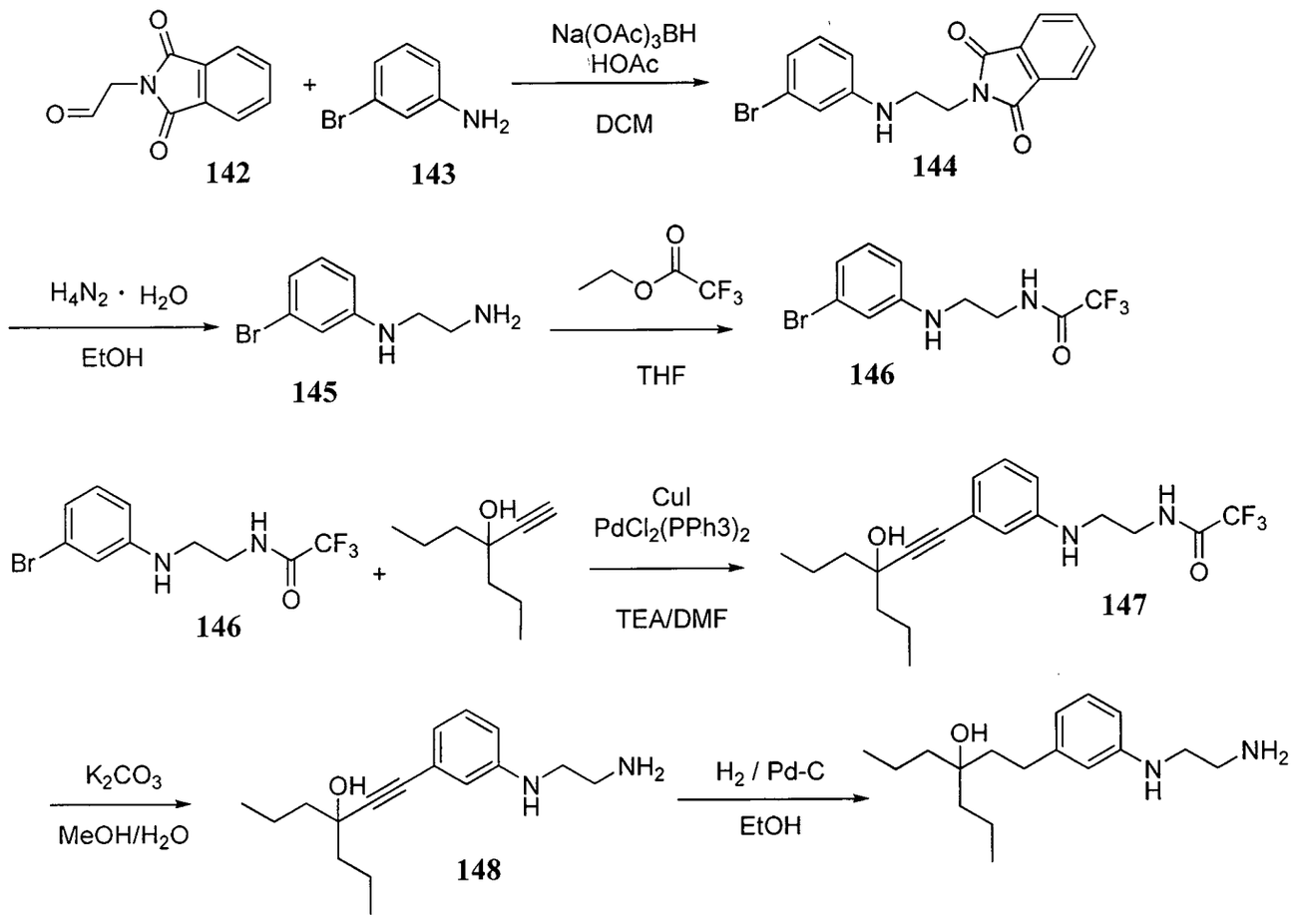
PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETILAMINO)FENETIL)HEPTAN–4–OL



514

Se preparó 4–(3–(2–aminoetilamino)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 28.

ESQUEMA 28



Etapa 1: A una solución agitada de 2–(1,3–dioxoisoindolin–2–il)acetaldehído (**142**, 3,0 g, 15,9 mmol) en CH_2Cl_2 (1000 ml) se le adicionó 3–bromoanilina (**143,** 2,2 g, 13,0 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (4,2 g, 20 mmol) y ácido acético (1,2 g, 20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se lavó con cloruro de amonio saturado, agua, y salmuera. Las orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. La

515

purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10 – 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el bromuro de bencilo **144** como un aceite amarillo. Rendimiento (1,7 g, 38%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 – 7,88 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 2H), 6,93 – 6,99 (m, 1H), 6,72 – 6,77 (m, 2H), 6,49 – 6,54 (m, 1H), 4,23 (brs, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 2: La desprotección de bromuro de bencilo **144** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9**, seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano)), proporcionaron la diamina **145** como un aceite amarillo. Rendimiento (0,286 g, 57%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 – 6,81 (m, 1H), 6,74 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 – 6,54 (m, 1H), 4,19 (brs, 1H), 3,13 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,20 (brs, 2H).

Etapa 3: La amidación de diamina **145** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** proporcionó la trifluoramida **146** como un sólido ceroso, amarillo. Rendimiento (0,462 g, cuantitativo). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (brs, 1H), 6,82 – 6,86 (m, 1H), 6,74 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,50 – 6,55 (m, 1H), 4,03 (brs, 1H), 3,55 (q, *J* = 6,0, Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 4: El acoplamiento de Sonogashira de **146** con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 30% acetato de etilo/hexanos), proporcionaron el alquinol **147** como un aceite anaranjado. Rendimiento (0,30 g, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (brs, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,75 – 6,78 (m, 1H), 6,61 – 6,64 (m, 1H), 6,52 – 6,56 (m, 1H), 3,51 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,63 – 1,71 (m, 4H), 1,50 – 1,63 (m, 4H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

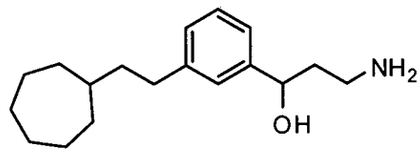
Etapa 5: La desprotección de alquinol **147** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** seguida por cromatografía flash (gradiente 0 – 10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano)), proporcionaron la amina **148** como un sólido ceroso, amarillo. Rendimiento (0,14 g, 63%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 6,97 – 7,03 (m,

1H), 6,46 – 6,54 (m, 3H), 5,66 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 2,94 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,38 – 1,62 (m, 10 H), 0,88 (t, *J* = 7,8 Hz, 6H).

Etapa 6: La reducción de la amina **148** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 100% (7 N NH_3/MeOH)/DCM), proporcionaron el Ejemplo **136** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,047 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,08 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,53 – 6,57 (m, 1H), 6,44 – 6,49 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,94 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,51 – 2,57 (m, 2H), 1,68 – 1,74 (m, 2H), 1,42 – 1,50 (m, 6H), 1,28 – 1,40 (m, 6H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). ESI MS *m/z* 279,3 $[m + H]^+$, 261,26 $[m + H - OH]^+$.

EJEMPLO 137

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(2–CICLOHEPTILETIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó 3–amino–1–(3–(2–cicloheptiletil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**.

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de *N*–(3–(3–bromofenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida **(43)** con etinilcicloheptano, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 40% EtOAc/hexanos), proporcionaron *N*–(3–(3–(cicloheptiletinil)fenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un sólido ámbar. Rendimiento (0,507 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (br s, 1H), 7,34 – 7,36 (m, 1H), 7,19 – 7,33 (m, 3H), 4,81 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,48 – 3,68 (m,

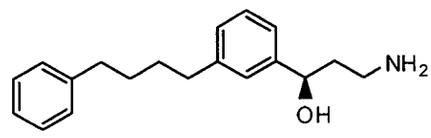
1H), 3,32 – 3,42 (m, 1H), 2,74 – 2,82 (m, 1H), 2,48 (br s, 1H), 1,85 – 2,00 (m, 4H), 1,70 – 1,80 (m, 4H), 2,46 – 1,64 (m, 6H).

Etapa 2: La desprotección de *N*–(3–(3–(cicloheptiletinil)fenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida seguida por cromatografía flash (5% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron 3–amino–1–(3–(2–cicloheptiletinil)fenil)propan–1–ol como un aceite amarillo. Rendimiento (0,173 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (s, 1H), 7,18 – 7,30 (m, 3H), 4,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,00 (br s, 5H), 2,74 – 2,82 (m, 1H), 1,80 – 1,94 (m, 3H), 1,68 – 1,80 (m, 5H), 1,44 – 1,64 (m, 6H).

Etapa 3: La reducción de 3–amino–1–(3–(2–cicloheptiletinil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10 – 100% (7 N NH_3/MeOH)/DCM), proporcionaron el Ejemplo **137** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,076 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13 – 7,26 (m, 3H), 7,03 – 7,07 (m, 1H), 4,88 – 4,94 (m, 1H), 3,03 – 3,10 (m, 1H), 2,88 – 2,98 (m, 1H), 2,77 (brs, 3H), 2,55 – 2,63 (m, 2H), 1,80 – 1,90 (m, 1H), 1,68 – 1,80 (m, 3H), 1,58 – 1,68 (m, 2H), 1,34 – 1,58 (m, 9H), 1,16 – 1,27 (m, 2H). ESI MS *m/z* 276,29 $[m + H]^+$, 258,25 $[m + H - OH]^+$.

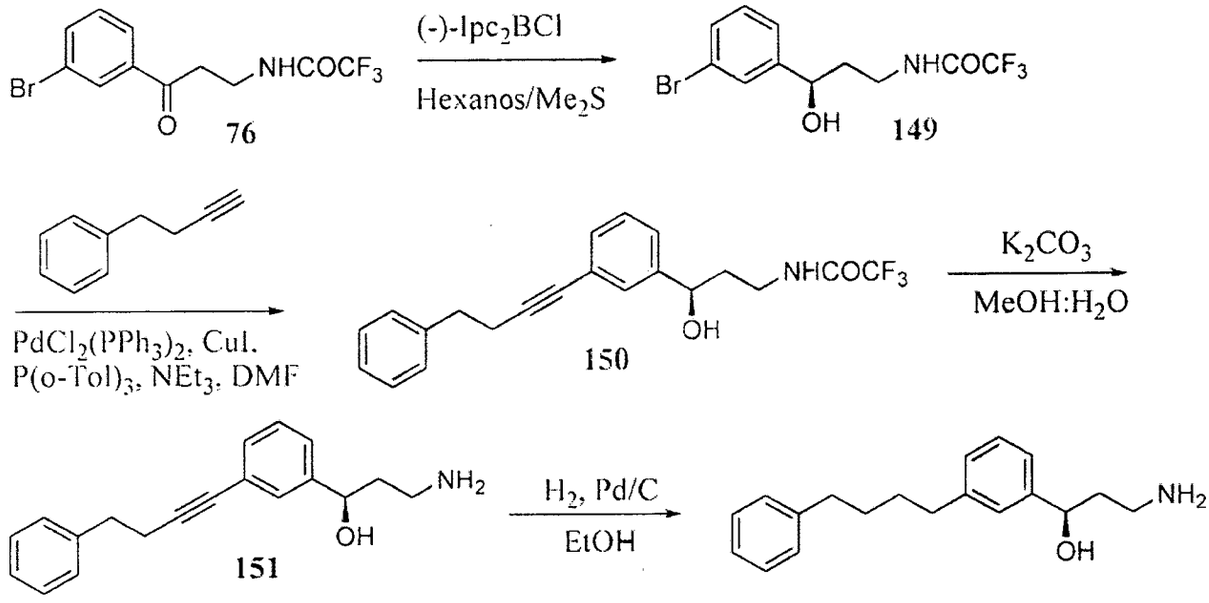
EJEMPLO 138

PREPARACIÓN DE (*R*)–3–AMINO–1–(3–(4–FENILBUTIL)FENIL)PROPAN–1–OL



Se preparó (*R*)–3–amino–1–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 29.

ESQUEMA 29



Etapa 1: La reducción quiral de cetona **76** con (-)-Ipc_2BCl siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **70** después de la purificación mediante cromatografía flash (gradiente) proporcionó el (*R*)–alcohol **149** como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 4,84 (dt, *J* = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 2,47 (dd, *J* = 2,9, 1,0 Hz, 1H), 1,80-2,00 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira entre bromuro de (*R*)–hidroxiarilo **149** y 4–fenilbutino siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **70** con la excepción de que la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 h, y luego a 60°C durante 17 h, proporcionó el alquino crudo **150** como un aceite amarillo claro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación. Rendimiento (0,49 g, 77%).

Etapa 3: La desprotección de **150** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **100** (Determinación de la Estereoquímica Absoluta) proporcionó la amina **151** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,195 g, 60%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,33 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 8H), 4,67 (dd, *J* = 8,0, 5,3Hz, 1H), 2,87

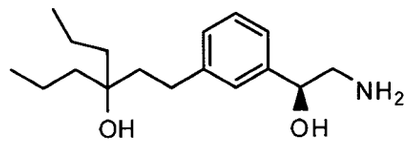
519

(t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,64-2,74 (m, 4H), 1,72-1,85 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 145,6, 140,9, 130,1, 128,8, 128,7, 128,4, 128,2, 126,1, 125,1, 124,1, 89,0, 81,1, 72,0, 71,9, 41,5, 38,4, 35,0, 21,2; RP-HPLC, 96,4% (AUC); LC-MS m/z = 280,2 $[M+H]^+$.

Etapa 4: La hidrogenación de alquino **151** se realizó siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **70** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo durante 16 hs. La mezcla de reacción se filtró y se adicionó HCl/EtOH (7,4 M, 1 mL) al filtrado. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en EtOAc y se enfrió hasta 0ºC. El precipitado que se formó se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar el clorhidrato del Ejemplo **138** como un sólido blanco. Rendimiento (0,069 g, 75%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,06-7,26 (m, 9H), 4,78 (dd, J = ; 5,3, 7,4 Hz, 1H), 2,97-3,12 (m, 2H), 2,58-2,66 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H); LC-MS (ESI+) 284,42 $[M+H]^+$; RP-HPLC (Método 2): 97,6%, t_R = 7,00 min.

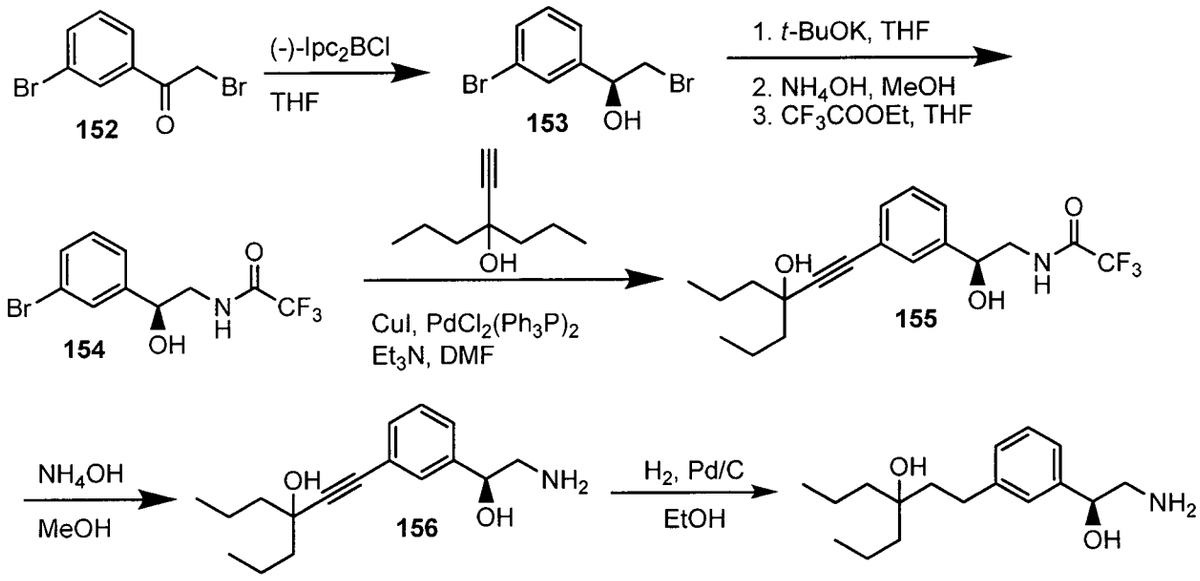
EJEMPLO 139

PREPARACIÓN DE (*S*)–4–(3–(2–AMINO–1–HIDROXIETIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó (*S*)–4–(3–(2–amino–1–hidroxietil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el Esquema **30**.

ESQUEMA 30



Etapa 1: Se redujo la cetona **152** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **70** para proporcionar el hidroxibromuro **153** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,818 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 1,0, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 4,7, 6,5 Hz, 1H), 3,66 (ABd, J = 4,5, 6,5 Hz, 1H), 3,57 (ABd, J = 4,5, 6,5 Hz, 1H).

Etapa 2: A una solución de bromuro **153** (0,818 g, 2,92 mmol) en THF anhidro (10 mL) se le adicionó una solución de *terc*-butóxido de potasio (1 M, 3,5 mL), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min., se concentró bajo presión reducida, y el residuo se trató con agua. El producto se extrajo dos veces con EtOAc, las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con salmuera, solución ac. de NH_4Cl, se secaron sobre $MgSO_4$anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el (*S*)–2–(3–bromofenil)oxirano (0,486 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

521

Se disolvió (*S*)–2–(3–bromofenil)oxirano en una solución de 7 N NH_3/MeOH (5 mL) y se adicionó NH_4OH acuoso (25%, 5 mL) a la mezcla de reacción la cual se agitó a temperatura ambiente durante 18 hs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar (*S*)–2–amino–1–(3–bromofenil)etanol (0,801 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Se disolvió (*S*)–2–amino–1–(3–bromofenil)etanol en THF anhidro (5 mL) y se adicionó trifluoracetato de etilo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash para proporcionar la trifluoracetamida **154** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,608 g, 67% durante 3 etapas): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (br. t, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 5,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,68 (dd, *J* = 6,7, 11,3 Hz, 1H), 3,47-3,52 (m, 2H).

Etapa 3: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro **154** con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método que se proporcionó en el Ejemplo **70** con la excepción de que no se utilizó P(*o*-tol)$_3$, proporcionó alquinol **155** como un sólido tostado. Rendimiento (0,59 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (br t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 4H), 5,65 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 11,7, 6,8 Hz, 1H), 3,25-3, 31 (m, 2H), 1,40-1,62 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

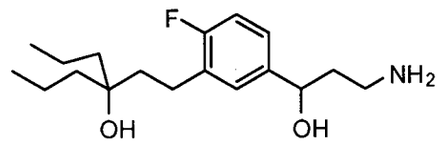
Etapa 4: Una solución de alquinol **155** (0,59 g, 1,59 mmol) en NH_3/MeOH (7 N, 10 mL) y NH_4OH acuoso (25%, 10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 70 hs y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (0% a 100% de 10% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 en CH_2Cl_2) proporcionó la amina **156** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,35 g, 80%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39-7,41 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 3H), 4,58 (dd, *J* = 4,7, 7,6 Hz, 1H), 2,65-2,81 (m, 2H), 1,51-1,73 9m, 8H), 0,97 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H); 143,7, 130,3,

128,9, 128,3, 125,8, 123,4, 92,4, 83,7, 74,5, 70,9, 49,0, 44,5, 17,6, 13,6; LC-MS: 276,38 $[M+H]^+$; RP-HPLC t_R = 6,21 min, 98% AUC.

Etapa 5: La hidrogenación de alquino **156** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 50% de 20% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **139** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,042 g, 57%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,21 (m, 3H), 4,58 (dd, *J* = 5,1, 7,2 Hz, 1H), 2,72-2,82 (m, 2H), 2,61 (ddd, *J* = 4,9, 8,6, 12,7 Hz, 2H), 1,68 (ddd, *J* = 4,7, 8,4, 12,5 Hz, 2H), 1,26-1,50 (m, 8H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H); LC-MS (ESI+) 280,41 $[M+H]^+$; RP-HPLC (Método 2): 85,1% (AUC), t_R = 6,17 min.

EJEMPLO 140

PREPARACIÓN DE 4–(5–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–2–FLUORFENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorfenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **1**, **7**, **9**, **16** y **17**.

Etapa 1: La adición de acetonitrilo a 3–bromo–4–fluorbenzaldehído siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **16** proporcionó 3–(3–bromo–4–fluorfenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (4,2 g, 70%): ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (ddd, *J* =8,4, 5,2, 2,4 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,08 (bs, 1H), 4,90 (s, 1H), 2,90 (ABd, *J* = 16,8, 5,2 Hz, 1H), 2,83 (ABd, *J* = 16,8, 6,4 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–bromo–4–fluorfenil)–3–hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **17**, seguida por la protección de la amina con trifluoracetato de etilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** proporcionaron *N*–(3–(3–bromo–4–fluorfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite transparente. Rendimiento (4,3 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (bs, 1H), 7,62 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 3,28-3,15 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).

Etapa 3: Se acopló *N*–(3–(3–bromo–4–fluorfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **7** para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(4–flúor–3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1,37 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,18 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,28-3,16 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,63-1,41 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

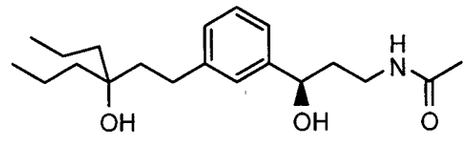
Etapa 4: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(4–flúor–3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** para proporcionar 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorfenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,85 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,19 (bs, 1H), 4,64 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 1,63-1,42 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 5: Se disolvió 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorfenil)etinil)heptan–4–ol (0,107 g, 0,348 mmol) en EtOAc (5 ml) y se desgasificó con una corriente de argón. Se adicionó 10% Pd/C (10 mg) y se extrajo un vacío durante 1 min. Se adicionó un balón de H_2 y se agitó durante 3 h. La filtración del catalizador

seguida por la evaporación hasta sequedad proporcionaron el Ejemplo **140** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 10,0, 8,4 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 141

PREPARACIÓN DE (*R*)–*N*–(3–HIDROXI–3–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPIL)ACETAMIDA

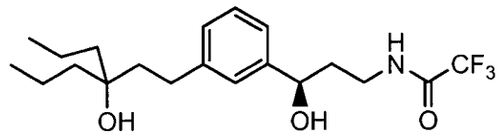


Se preparó (*R*)–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método a continuación.

Se agitó el Ejemplo **71** (0,35 g, 1,19 mmol) y anhídrido acético (0,13 g, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ sat. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el Ejemplo **141** como un aceite transparente. Rendimiento (0,40 g, 100%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (t, = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H). 5,14 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,65 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 8H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 142

PREPARACIÓN DE (*R*)–2,2,2–TRIFLÚOR–*N*–(3–HIDROXI–3–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPIL)ACETAMIDA

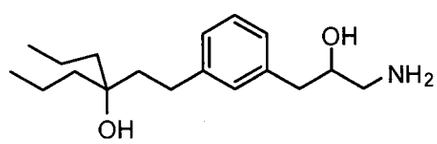


Se preparó (*R*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método a continuación.

Una mezcla de Ejemplo **71** (0,29 g, 0,98 mmol) y CF_3CO_2Et (2 ml) en CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La concentración bajo presión reducida proporcionó el Ejemplo **142** como un aceite transparente. Rendimiento (0,39 g, 100%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (t, = 5,2 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,25 (bs, 1H), 4,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (bs, 1H), 3,22 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 143

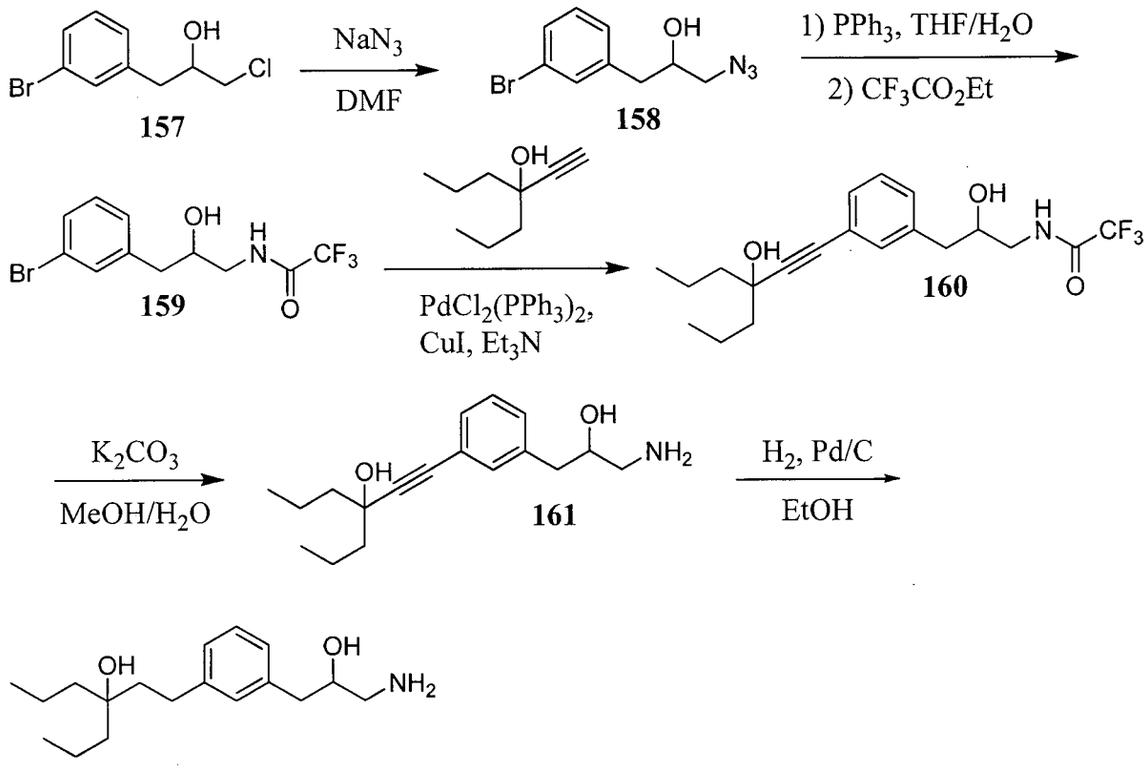
PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–2–HIDROXIPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 31.

526

ESQUEMA 31



Etapa 1: A una solución de 1–(3–bromofenil)–3–cloropropan–2–ol (**157**) (8,49 g, 34,0 mmol) en DMF anhidra (100 mL) bajo N_2 se le adicionó NaN_3 (11,05 g, 170,0 mmol) y NaI (cat., 0,75 g, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a 75°C durante la noche. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter y se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto se secó en un horno de vacío a 40°C durante 2 h para proporcionar la azida **158** como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación. Rendimiento (8,6 g, 98% cruda).

Etapa 2: A una solución de azida **158** (8,59 g, 33,28 mmol) en THF (60 mL) bajo N_2 se le adicionó PPh_3 (8,73 g, 33,28 mmol) y agua (20 mL). La mezcla de

527

reacción se calentó a 50ºC durante 24 h. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La amina cruda se disolvió en THF (20 ml) y trifluoracetato de etilo (20 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La evaporación bajo presión reducida seguida por la purificación mediante cromatografía flash (5% EtOAc/CH_2Cl_2) proporcionaron la trifluoracetamida **159** como un sólido blanco. Rendimiento (3,72 g, 35%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 5,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 13,6 Hz, 4,8, 1H), 2,55 (dd, J = 14,0, 6,0 Hz, 1H).

Etapa 3: El acoplamiento de bromuro **159** con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo **7** proporcionó el alquino **160** como un aceite transparente. Rendimiento (0,455 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,68 (dd, J = 14,0, 4,6 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 14,0, 7,8 Hz, 1H), 1,61- 1,40 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

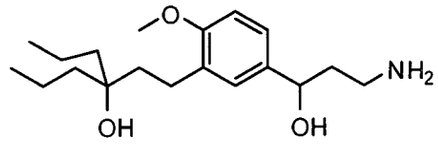
Etapa 4: La desprotección de trifluoracetamida **160** siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo **9** proporcionó la amina **161** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,273 g, 82%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,20 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 5,11 (bs, 1H), 4,55 (bs, 1H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,50 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 2,45 (dd, obs., 1H), 2,37 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,61-1,40 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 5: La hidrogenación de la amina **161** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140** proporcionó el Ejemplo **143** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,10 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,98-6,94 (m, 3H), 3,94 (bs, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,62 (dd, J = 13,6, 5,6

Hz, 1H), 2,51 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,49-2,45 (m, obs., 3H), 2,37 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 8H), 0,84 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 144

PREPARACIÓN DE 4–(5–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–2–METOXIFENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metoxifenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140**.

Etapa 1: La adición de acetonitrilo a 3–bromo–4–metoxibenzaldehído proporcionó 3–(3–bromo–4–metoxifenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un aceite anaranjado pálido. Rendimiento (10,32 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H). 3,81 (s, 3H), 2,86 (ABd, J =16,4, 4,8 Hz, 1H), 2,79 (ABd, J = 16,8, 6,8 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–bromo–4–metoxifenil)–3–hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguida por la protección de la amina proporcionaron *N*–(3–(3–bromo–4–metoxifenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite anaranjado. Rendimiento (5,76 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (bs, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,24-3,15 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H).

Etapa 3: Se acopló *N*–(3–(3–bromo–4–metoxifenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–

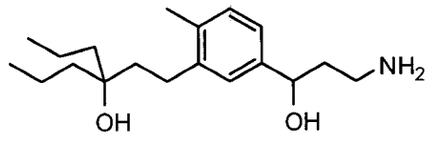
hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–4–metoxifenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,92 g, 55%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,24-7,21 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,24-3,17 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,61-1,42 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 4: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–4–metoxifenil)propil)acetamida para proporcionar 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metoxifenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,53 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22-7,19 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (bs, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,63-2,51 (m, 2H), 1,64-1,42 (m, 10H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 5: La hidrogenación de 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metoxifenil)etinil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140** proporcionó el Ejemplo **144** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,05-7,02 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,84 (bs, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,39-1,21 (m, 8H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 6H).

EJEMPLO 145

PREPARACIÓN DE 4–(5–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–2–METILFENETIL)HEPTAN–4–OL



530

Se preparó 4–(5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metilfenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140**.

Etapa 1: La alquilación de 3–bromo–4–metilbenzaldehído con acetonitrilo proporcionó 3–(3–bromo–4–metilfenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (5,1 g, 94%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,59 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,0 Hz, 1,2, 1H), 5,99 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 2,88 (ABd, *J* = 16,8, 4,8 Hz, 1H), 2,80 (ABd, *J* = 16,8, 6,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–bromo–4–metilfenil)–3–hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguida por la protección de la amina proporcionaron *N*–(3–(3–bromo–4–metilfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite transparente. Rendimiento (4,12 g, 57%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (bs, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,83-1,75 (m, 2H).

Etapa 3: Se acopló *N*–(3–(3–bromo–4–metilfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–4–metilfenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,286 g, 28%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,63-1,36 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

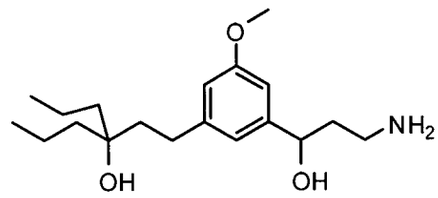
Etapa 4: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–4–metilfenil)propil)acetamida para proporcionar 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metilfenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,161 g, 76%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25 (s, 1H),

7,17-7,12 (m, 2H), 5,11 (bs, 1H), 4,59 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,64-2,52 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,73-1,42 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H)

Etapa 5: La hidrogenación de 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metilfenil)etinil)heptan–4–ol proporcionó el Ejemplo **145** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,02-6,99 (m, 2H), 6,96 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 4,57-4,54 (m, 1H), 3,96 (bs, 1H), 2,65-2,54 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, obs., 2H), 2,19 (s, 3H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 2H), 1,37-1,22 (m, 8H), 0,86 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

EJEMPLO 146

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–5–METOXIFENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–metoxifenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140**.

Etapa 1: La alquilación de 3–bromo–5–metoxibenzaldehído con acetonitrilo proporcionó 3–(3–bromo–5–metoxifenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (4,1 g, 70%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16-7,15 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,97-6,96 (m, 1H), 6,04 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,89 (ABd, *J* = 16,4, 5,2 Hz, 1H), 2,81 (ABd, *J* = 16,8, 6,8 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–bromo–5–metoxifenil)–3–hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguida por la protección de la amina proporcionaron *N*–(3–(3–bromo–

5–metoxifenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite transparente. Rendimiento (3,9 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (bs, 1H), 7,07 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,88-6,87 (m, 1H), 5,44 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 1,96-1,70 (m,2H).

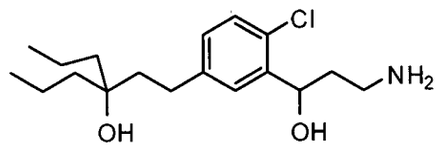
Etapa 3: Se acopló *N*–(3–(3–bromo–5–metoxifenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con el alquinol **20** para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–5–metoxifenil)propil)acetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,96 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,36 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27-3,16 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,61-1,39 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 4: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–5–metoxifenil)propil)acetamida para proporcionar 4–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–metoxifenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,63 g, 86%: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,89 (s, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 6,70-6,69 (m, 1H), 5,12 (bs, 1H), 4,60 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,61-1,39 (m, 10H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 5: La hidrogenación de 4–((5–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–metilfenil)etinil)heptan–4–ol proporcionó el Ejemplo **146** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,10 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,81 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,56 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,94 (bs, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,48-2,44 (m, obs., 2H), 1,60 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 8H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

EJEMPLO 147

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–4–CLOROFENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–clorofenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140**:

Etapa 1: La alquilación de 5–bromo–2–clorobenzaldehído con acetonitrilo proporcionó 3–(5–bromo–2–clorofenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un líquido amarillo pálido. Rendimiento (4,42 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 2,96 (ABd, *J* =16,8, 4,8 Hz, 1H), 2,83 (ABd, *J* = 17,0, 6,0 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción de 3–(5–bromo–2–clorofenil)–3–hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguida por la protección de la amina proporcionaron *N*–(3–(5–bromo–2–clorofenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite anaranjado. Rendimiento (2,6 g, 43%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (bs, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,33-3,29 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H).

Etapa 3: Se acopló *N*–(3–(5–bromo–2–clorofenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol para proporcionar *N*–(3–(2–cloro–5–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (1,03 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,42 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd,

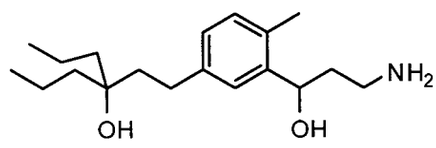
J = 8,0 Hz, 2,0, 1H), 5,57 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 2H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,66-1,39 (m, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 4: Se desprotegió *N*–(3–(2–cloro–5–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida para proporcionar 4–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–clorofenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,77 g, 98%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (bs, 1H), 4,93 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,59-1,39 (m, 9H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 5: La hidrogenación de 4–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–clorofenil)etinil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140** proporcionó el Ejemplo **147** como un aceite amarillo pálido.Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,94-4,91 (m, 1H), 3,99 (bs, 1H), 2,72 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 3H), 1,35-1,20 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 6H).

EJEMPLO 148

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–4–METILFENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–metilfenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140**:

Etapa 1: La adición de 5–bromo–2–metilbenzaldehído a acetonitrilo proporcionó 3–(5–bromo–2–metilfenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (3,33 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 2,88 (ABd, *J* = 16,8, 4,4 Hz, 1H), 2,77 (ABd, *J* = 16,8, 6,4 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–bromo–2–metilfenil)–3–hidroxipropanonitrilo con BH_3-THF seguida por la protección de la amina proporcionaron *N*–(3–(3–bromo–2–metilfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (3,25 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (bs, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,73-4,70 (m, 1H), 3,36-3,26 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 1H).

Etapa 3: Se acopló *N*–(3–(3–bromo–2–metilfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(5–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–2–metilfenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (1,11 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,68-1,40 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H)

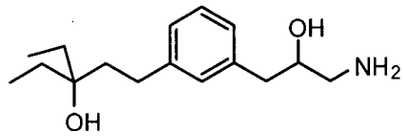
Etapa 4: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–hidroxi–3–(5–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)–2–metilfenil)propil)acetamida para proporcionar 4–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–metilfenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,71 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,09 (bs, 1H),

4,83-4,80 (m, 1H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,61-1,41 (m, 10H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 5: La hidrogenación de 4–((3–(3–amino–1–hidroxipropil)–4–metilfenil)etinil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140** proporcionó el Ejemplo **148** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,82-4,78 (m, 1H), 3,94 (bs, 1H), 2,74-2,64 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, obs., 2H), 2,18 (s, 3H), 1,59-1,49 (m, 4H), 1,34-1,22 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 149

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–2–HIDROXIPROPIL)FENIL)–3–ETILPENTAN–3–OL



Se preparó 1–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **143**.

Etapa 1: El acoplamiento de bromuro **159** con 3–etilpent–1–in–3–ol proporcionó *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenil)–2–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite transparente. Rendimiento (0,472 g, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,96 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,68 (dd, *J* = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

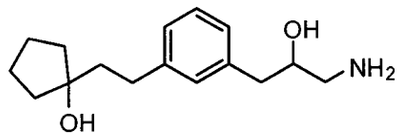
Etapa 2: La desprotección de *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenil)–2–

hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenil)–2–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,232 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,20 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 2H), 5,11 (bs, 1H), 4,55 (bs, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 2,45 (obs dm, *J* = 4 4 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J* = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 4H), 0,96 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de *N*–(3–(3–(3–etil–3–hidroxipent–1–inil)fenil)–2–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **140** proporcionó el Ejemplo **149** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,83 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 3,91 (bs, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 2,62 (dd, *J* = 13,6, 5,6 Hz, 1H), 2,53 (dd, obs., 1H), 2,48-2,45 (m, obs., 3H), 2,37 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,37 (q, *J* = 7,6 Hz, 4H), 0,79 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 150

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–2–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOPENTANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)ciclopentanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **149**:

Etapa 1: El acoplamiento de bromuro **159** con 1–etinilciclopentanol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–hidroxi–3–(3–((1–hidroxiciclopentil)etinil)fenil)propil)acetamida

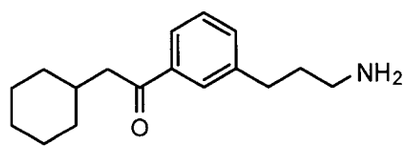
como un aceite transparente. Rendimiento (0,441 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 5,26 (bs, 1H), 4,97 (bs, 1H), 3,78 (bs, 1H), 3,20-3,06 (m, 2H), 2,67 (dd, *J* = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 1,91-1,79 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 4H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–hidroxi–3–(3–((1–hidroxiciclopentil)etinil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–((3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenil)etinil)ciclopentanol como un sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,217 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24-7,20 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 2H), 5,26 (bs, 1H), 4,55 (bs, 1H), 3,51-3,45 (m, 1H), 2,66 (dd, *J* = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 13,6, 8,0 Hz, 1H), 2,45 (obs dm, *J* = 4 4 Hz, 1H), 2,36 (dd, *J* = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 4H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–((3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenil)etinil)ciclopentanol proporcionó el Ejemplo **150** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 4,07 (bs, 1H), 3,57-3,45 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 3H), 2,52 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,49 (dd, obs., 1H), 2,36 (dd, *J* = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,72-1,67 (m, 4H), 1,57-1,40 (m, 6H).

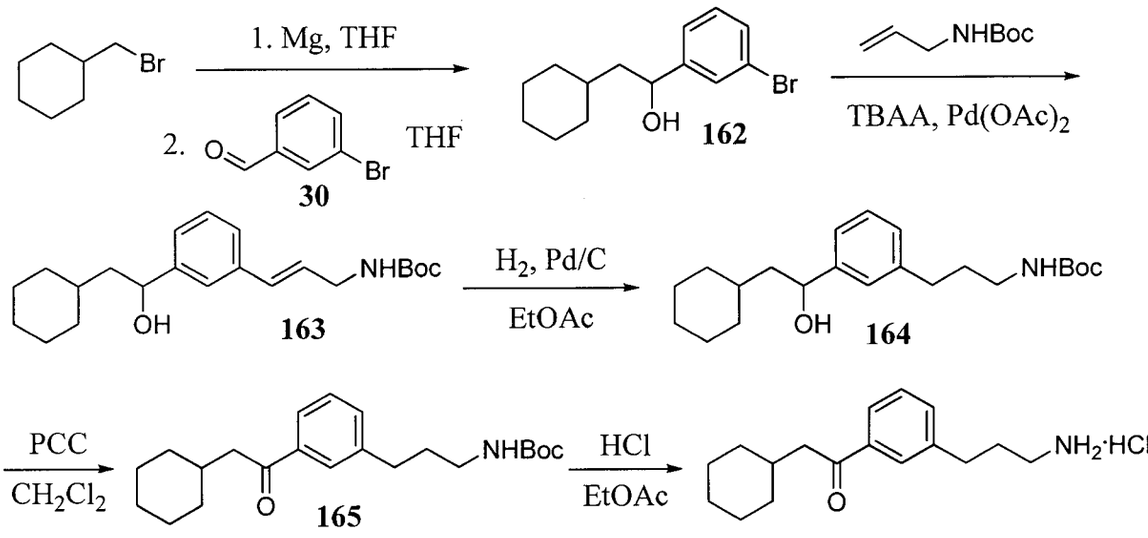
EJEMPLO 151

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)FENIL)–2–CICLOHEXILETANONA



Se preparó 1–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–ciclohexiletanona siguiendo el método que se muestra en el Esquema 32.

ESQUEMA 32



Etapa 1: Se adicionó bromometilciclohexano (5,26 g, 29,7 mmoles) bajo argón a virutas de Mg (0,72 g, 29,7 mmoles) en THF anhidro conteniendo un cristal de I_2. La mezcla se reflujó bajo una atmósfera de argón durante 3 hs, se enfrió hasta temperatura ambiente y se adicionó por medio de una jeringa a una solución en agitación de 3–bromobenzaldehído (**30**) (5,0 g, 27,0 mmoles) en THF anhidro enfriada hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se particionó entre NH_4Cl sat. y EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (10% EtOAc/hexanos) proporcionó el alcohol **162** como un aceite transparente. Rendimiento (2,72 g, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dt, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 5,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,59- 4,54 (m, 1H), 1,76 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,64-1,56 (m, 4H), 1,49-1,27 (m, 3H), 1,21-1,06 (m, 3H), 0,93-0,80 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de bromuro **162** y prop–2–inilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **154** proporcionó el (*E*)–alqueno **163** como un aceite transparente. Rendimiento (0,207 g, 48%): ^{1}H

RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,29 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,14 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,16 (dt, *J* = 16,0, 5,6 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 3,69 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,66-1,42 (m, 5H), 1,40-1,28 (m, 11H), 1,21-1,04 (m, 3H), 0,92-0,84 (m, 2H).

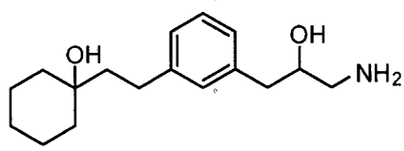
Etapa 3: La hidrogenación de (*E*)–alqueno **163** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** con la excepción de que la reacción se llevó a cabo en EtOAc proporcionó el alcano **164** como un aceite transparente. Rendimiento (0,197 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, = 7,2 Hz, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,55-4,51 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,52-2,46 (m, obs., 2H), 1,74 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,66-1,51 (m, 6H), 1,50-1,43 (m,1H), 1,40-1,27 (m, 11H), 1,21-1,06 (m, 3H), 0,91-0,82 (m, 2H).

Etapa 4: La oxidación PCC de alcohol **164** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **70** proporcionó la cetona **165** como un aceite transparente. Rendimiento (0,134 g, 74%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75-7,72 (m, 2H), 7,43 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 7H), 1,35 (s, 9H), 1,24-1,07 (m, 3H), 1,00-0,91 (m, 2H).

Etapa 5: Se disolvió 3–(3–(2–ciclohexilacetil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo (**165**) (0,124 g, 0,345 mmol) en EtOAc y se enfrió en un baño de hielo. Se burbujeó gas HCl en la solución durante 2 min. y se dejó agitar a 0ºC durante 2 h. El precipitado blanco se recogió mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó *al vacío* para proporcionar el clorhidrato del Ejemplo **153** como un sólido blanco. Rendimiento (0,7 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (br.s, 3H), 7,80-7,77 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 2,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77-2,68 (m, 4H), 1,89-1,77 (m, 3H), 1,66-1,56 (m, 5H), 1,25-1,05 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 2H).

EJEMPLO 152

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–2–HIDROXIPROPIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **149**.

Etapa 1: El acoplamiento de bromuro **159** con 1–etinilciclohexanol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(2–hidroxi–3–(3–((1–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite transparente. Rendimiento (0,48 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 3,21-3,07 (m, 2H), 2,66 (dd, *J* = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 13,6, 7,8 Hz, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 5H), 1,23-1,18 (m, 1H).

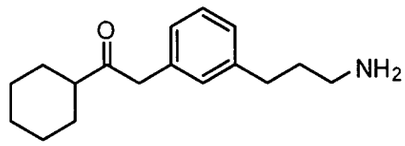
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–*N*–(2–hidroxi–3–(3–((1–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida proporcionó 1–((3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenil)etinil)ciclohexanol como un sólido amarillo pálido. Rendimiento (0,227 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,21 (m, 2H), 7,18-7,15 (m, 2H), 5,37 (bs, 1H), 4,59 (bs, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,67 (dd, *J* = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,51 (dd, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 2,48 (obs m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 1,83-1,77 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 5H), 1,23-1,18 (m, 1H).

Etapa 3: La hidrogenación de 1–((3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenil)etinil)ciclohexanol proporcionó el Ejemplo **152** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,12 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,99-6,94 (m, 3H), 3,96 (bs, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 2,61 (dd, *J*

= 13,2, 5,6 Hz, 1H), 2,61-2,46 (m, obs., 4H), 2,37 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 1,59-1,51 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 3H), 1,37-1,27 (m, 4H), 1,23-1,15 (m, 1H).

EJEMPLO 153

PREPARACIÓN DE 2-(3-(3-AMINOPROPIL)FENIL)-1-CICLOHEXILETANONA



Se preparó 2-(3-(3-aminopropil)fenil)-1-ciclohexiletanona siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **151**.

Etapa 1: La reacción de Grignard entre ciclohexanocarbaldehído y bromuro de 3–bromobencil magnesio (0,25 M en éter) proporcionó 2–(3–bromofenil)–1–ciclohexiletanol como un sólido blanco. Rendimiento (1,62 g, 23%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 2,51-2,45 (dd, obs., 1H), 1,78-1,60 (m, 5H), 1,24-0,94 (m, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 2–(3–bromofenil)–1–ciclohexiletanol y prop–2–inilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó (*E*)–3–(3–(2–ciclohexil–2–hidroxietil)fenil)alilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite transparente. Rendimiento (0,362 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,20 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,38 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 16,0, 5,8 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,68 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,67 (dd, *J* = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 2,50 (dd, obs., 1H), 1,78-1,57 (m, 5H), 1,37 (s, 9H), 1,21-0,99 (m, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de (*E*)–3–(3–(2–ciclohexil–2–hidroxietil)fenil)alilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(2–ciclohexil–2–hidroxietil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite transparente.

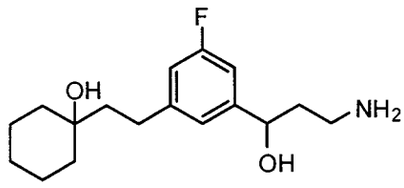
Rendimiento (0,356 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, J = 7,4, 1H), 6,99-6,94 (m, 3H), 6,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,89 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 2,64 (dd, J = 13,6, 4,4 Hz, 1H), 2,50 (m, obs., 3H), 1,78-1,58 (m, 7H), 1,35 (s, 9H), 1,19-0,96 (m, 6H).

Etapa 4: La oxidación PCC de 3–(3–(2–ciclohexil–2–hidroxietil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó 3–(3–(2–ciclohexil–2–oxoetil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite transparente. Rendimiento (0,254 g, 73%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93-6,93 (m, 2H), 6,82 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,89 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 2,51-2,42 (m, obs., 3H), 1,77-1,74 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,35 (s, 9H), 1,20-1,08 (m, 5H).

Etapa 5: La desprotección de 3–(3–(2–ciclohexil–2–oxoetil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **153** como un sólido blancuzco. Rendimiento (0,162 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (br.s, 3H), 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98-6,96 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,49-2,43 (m, obs, 1H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,27-1,08 (m, 5H).

EJEMPLO 154

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–5–FLUORFENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–fluorfenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2**, **16**, **17**, **19** y **118**,

Etapa 1: La reacción de 3–bromo–5–fluorbenzaldehído con acetonitrilo siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **16** proporcionó 3–bromo–5–fluorbenzaldehído como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (2,5 g, 86%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 5,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H).

Etapa 2: La reducción de 3–bromo–5–fluorbenzaldehído utilizando complejo de borano–dimetilsulfuro siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **17**, seguida por la protección con trifluoracetato de etilo siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **19** proporcionaron *N*–(3–(3–bromo–5–fluorfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo claro. Rendimiento (1,0 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,17 (dt, *J* = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 3,14-3,30 (m, 2H), 1,70-1,86 (m, 2H).

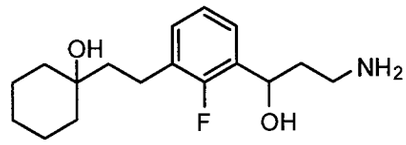
Etapa 3: Una mezcla de *N*–(3–(3–bromo–5–fluorfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida (0,58 g, 1,57 mmol), 1–vinilciclohexanol (0,3 g, 2,38 mmol) y acetato de paladio (0,03 g, 0,12 mmol) en acetato de tetrabutil amonio (1,0 g) y DMF (1 ml) se calentó a 90°C durante 1 h. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre agua (40 ml) y acetato de etilo (60 ml). La porción de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4. La purificación mediante cromatografía (gradiente 40 a 60% EtOAc-hexanos) proporcionó *(E)*–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–flúor–5–(2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,25 g, 54%): H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,94-7,18 (m, 3H), 6,41-6,53 (m, 2H), 5,42 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,54-4,60 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 2H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,38-1,66 (m, 10H).

Etapa 4: La desprotección de (*E*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–flúor–5–(2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida siguiendo el método descripto en el Ejemplo **2** proporcionó *(E)*–1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–fluorestiril)ciclohexanol como un aceite incoloro. Rendimiento (0,065 g, 43%): ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,19 (s, 1H), 7,00 (dt, *J* = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dt, *J* = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 1,50-1,88 (m, 10H).

Etapa 5: La hidrogenación de *(E)*–1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–fluorestiril)ciclohexanol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **154** como un aceite amarillo pálido que se disolvió en MeOH y se trató con HCl/EtOH. La mezcla se concentró bajo presión reducida, el residuo se resuspendió en EtOAc y los sólidos se recogieron mediante filtración para proporcionar el clorhidrato del Ejemplo **154** como un sólido blanco. Rendimiento (0,05 g, 90%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (bs, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 5,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,66 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,74-2,84 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 2H), 1,72-1,90 (m, 2H), 1,10-1,58 (m, 13H).

EJEMPLO 155

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–2–FLUORFENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorfenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **154**:

Etapa 1: La reacción de 3–bromo–2–fluorbenzaldehído con acetonitrilo proporcionó 3–(3–bromo–2–fluorfenil)–3–hidroxipropanonitrilo como un aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,11 (td, *J* = 7,6, 0,4 Hz, 1H), 5,37 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 2,73-2,91 (m, 2H).

Etapa 2: La reducción de 3–(3–bromo–2–fluorfenil)–3–hidroxipropanonitrilo utilizando complejo de borano–dimetilsulfuro proporcionó *N*–(3–(3–bromo–2–fluorfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,3 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54-7,58 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 4,86 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 3,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,73-1,86 (m, 2H).

Etapa 3: El acoplamiento de *N*–(3–(3–bromo–2–fluorfenil)–3–hidroxipropil)–2,2,2–trifluoracetamida y 1–vinilciclohexanol proporcionó *(E)*–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(2–flúor–3–(2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,13 g, 54%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (td, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H), 3,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,73-2,00 (m, 2H), 1,50-1,78 (m, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H).

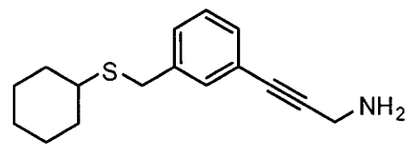
Etapa 4: La desprotección de *(E)*–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(2–flúor–3–(2–(1–hidroxiciclohexil)vinil)fenil)–3–hidroxipropil)acetamida proporcionó *(E)*–1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorestiril)ciclohexanol como un aceite incoloro. Rendimiento (0,05 g, 56^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,10-1,68 (m, 12H).

Etapa 5: La hidrogenación de *(E)*–1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–2–fluorestiril)ciclohexanol proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **155** como un sólido blanco. Rendimiento (0,045 g, 85%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 (br.s,

3H), 7,06-7,30 (m, 3H), 5,5 (br.s, 1H), 4,89-4,92 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,59-2,63 (m, 2H), 1,76-1,96 (m, 2H), 1,12-1,62 (m, 13H).

EJEMPLO 156

PREPARACIÓN DE 3–(3–(CICLOHEXILTIOMETIL)FENIL)PROP–2–IN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)prop–2–in–1–amina siguiendo el método a continuación.

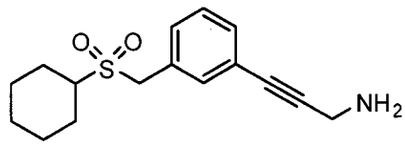
Etapa 1: Una mezcla de ciclohexilmercaptano (1,09 mL, 8,89 mmol), bromuro de 3–bromobencilo (2,22 g, 8,882 mmol) y K_2CO_3 (2,54 g, 18,38 mmol) en acetona se agitó bajo argón a temperatura ambiente durante 4 hs luego se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 0% a 20% EtOAc – hexanos) proporcionó (3–bromobencil)(ciclohexil)sulfano como un aceite incoloro. Rendimiento (2,02 g, 80%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), tt, *J* = 3,33, 10,0 Hz, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,69-1,77 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,18-1,38 (m, 5H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira entre (3–bromobencil)(ciclohexil)sulfano y 2,2,2–triflúor–*N*–(prop–2–inil)acetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **139** proporcionó *N*–(3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)prop–2–inil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,70 g, 35%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,0 (br t, 1H), 7,24-7,37 (m, 4H), 4,25 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,48-2,53 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,12-1,27 (m, 5H).

Etapa 3: La desprotección de *N*–(3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)prop–2–inil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **138** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 50% a 100% de 10% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **156** como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,157 g, 85%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35-7,37 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 1,86-1,92 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 5H); RP-HPLC (Método 2): 94,7% (AUC), t_R = 7,08 min.

EJEMPLO 157

PREPARACIÓN DE 3–(3–(CICLOHEXILSULFONILMETIL)FENIL)PROP–2–IN–1–AMINA



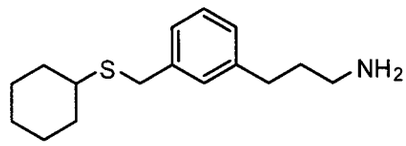
Se preparó 3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)prop–2–in–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **135**.

Etapa 1: La oxidación de *N*–(3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)prop–2–inil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **135** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 20% a 70% EtOAc – hexanos) proporcionaron *N*–(3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)prop–2–inil)–2,2,2–trifluoracetamida como un sólido blanco. Rendimiento (0,256 g, 86%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br. t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 4,26 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,94 (tt, *J* = 3,3, 15,3 Hz, 1H), 2,02-2,08 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 2H), 1,07-1,30 (m, 3H).

Etapa 2: La desprotección de *N*–(3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)prop–2–inil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **138** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 100% de 10% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **157** como un sólido blanco. Rendimiento (0,166 g, 91%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,48 (m, 1H), 7,40 (dt, *J* = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 7,37 (dt, *J* = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,93 (tt, *J* = 3,3, 11,9 Hz, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,16-1,37 (m, 3H); RP-HPLC (Método 2): 99,7% (AUC), t_R = 5,56 min.

EJEMPLO 158

PREPARACIÓN DE 3–(3–(CICLOHEXILTIOMETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA

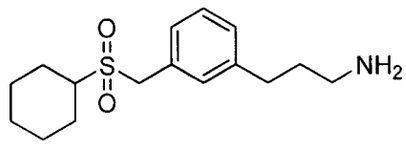


Se preparó 3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **135**.

Etapa 1: La hidrogenación de Ejemplo **157** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 100% 10% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **158** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,0844 g, 91%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14-7,20 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,58-2,66 (m, 4H), 2,45-2,57 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,67-1,80 (m, 4H), 1,54-1,60 (m, 1H), 1,20-1,33 (m, 5H); RP-HPLC (Método 2): 92,8% (AUC), t_R = 7,09 min; LC-MS (ESI+) 264,221 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 159

PREPARACIÓN DE 3–(3–(CICLOHEXILSULFONILMETIL)FENIL)PROPAN–1–AMINA



Se preparó 3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)propan–1–amina siguiendo el método a continuación.

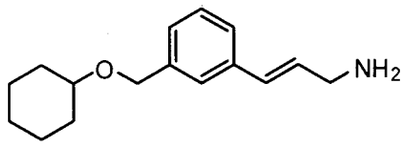
Etapa 1: La hidrogenación de *N*–(3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)prop–2–inil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 5% a 20% EtOAc – hexanos) proporcionaron *N*–(3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,121 g, 72%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20-7,26 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,17 (br.s, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,38 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,56 (tt, *J* = 3,5, 10,4 Hz, 1H), 1,87-1,97 (m, 4H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,19-1,38 (m, 5H).

Etapa 2: La oxidación de *N*–(3–(3–(ciclohexiltiometil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **135** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 40% EtOAc – hexanos) proporcionaron *N*–(3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite incoloro, que se solidificó a un sólido blanco. Rendimiento (0,112 g, 85%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,17-7,26 (m, 3H), 6,37 (br.s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,33 (q, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,76 (tt, *J* = 3,5, 12,1 Hz, 1H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,87-1,97 (m, 4H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,18-1,30 (m, 3H).

La desprotección de *N*–(3–(3–(ciclohexilsulfonilmetil)fenil)propil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **138** seguida por la purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10% a 100% de 10% 7 N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 – CH_2Cl_2) proporcionaron el Ejemplo **159** como un sólido blanco. Rendimiento (0,062 g, 73%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21-7,318 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 2,91 (tt, *J* = 3,5, 11,9 Hz, 1H), 2,61-2,69 (m, 4H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 1,66-1,73 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,17-1,36 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 142,8, 131,1, 128,65, 128,54, 128,50, 128,08, 59,8, 55,5, 40,8, 34,3, 32,8, 25,2, 25,0, 24,9; RP-HPLC (Método 2): 96,8% (AUC), t_R = 5,60 min; LC-MS (ESI+) 296,55 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 160

PREPARACIÓN DE (*E*)–3–(3–(CICLOHEXILOXIMETIL)FENIL)PROP–2–EN–1–AMINA



Se preparó (*E*)–3–(3–(ciclohexiloximetil)fenil)prop–2–en–1–amina siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2**, **9** y **118**.

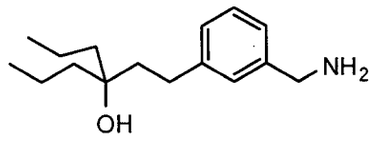
Etapa 1: La reacción de 1–bromo–3–(bromometil)benceno con ciclohexilamina siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **9** con la excepción de que se utilizó carbonato de cesio como base y a 90°C durante 18 h proporcionó *N*–(3–bromobencil)ciclohexilamina como un sólido blanco. Rendimiento (0,70 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,53 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,38-2,46 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,06-1,30 (m, 5H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de *N*–(3–bromobencil)ciclohexanamina y *N*–alil–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **118** proporcionó *(E)*–*N*–(3–(3–((ciclohexilamino)metil)fenil)alil)–2,2,2–trifluoracetamida como un aceite incoloro. Rendimiento (0,20 g, 22%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,32 (dt, *J* = 16,0, 6,4 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,07-3,16 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,66-1,82 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,16-1,50 (m, 5H).

Etapa 3: La desprotección de *(E)*–*N*–(3–(3–((ciclohexilamino)metil)fenil)alil)–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método descripto en el Ejemplo **2** proporcionó el Ejemplo **160** como un sólido blanco. Rendimiento (0,04 g, 23%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,42-7,48 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,40 (dt, *J* = 16,0, 6,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,08-3,16 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 5H).

EJEMPLO 161

PREPARACIÓN DE 4–(3–(AMINOMETIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(aminometil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método a continuación.

Etapa 1: Se acopló *N*–(3–bromobencil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el procedimiento descripto en el Ejemplo **140** para proporcionar 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)bencil)acetamida

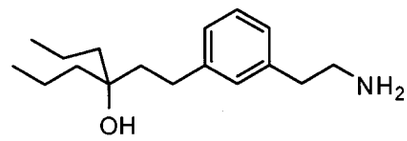
como un aceite amarillo. Rendimiento (0,462 g, 38%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 3H), 5,15 (bs, 1H), 4,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,60-1,41 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)bencil)acetamida siguiendo el procedimiento en el Ejemplo **140** para proporcionar 4–((3–(aminometil)fenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,254 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (s, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 5,11 (bs, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,97 (bs, 2H), 1,60-1,42 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–((3–(aminometil)fenil)etinil)heptan–4–ol proporcionó el Ejemplo **161** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,10 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,94 (bs, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,51-2,47 (m, obs., 2H), 1,92 (bs, 2H), 1,35-1,21 (m, 8H), 0,85 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 162

PREPARACIÓN DE 4–(3–(2–AMINOETIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se preparó 4–(3–(2–aminoetil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **161**.

Etapa 1: El acoplamiento de *N*–(3–bromofenetil)–2,2,2–trifluoracetamida con 4–etinilheptan–4–ol proporcionó 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenetil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (0,902 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1H),

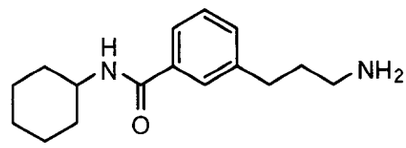
7,20-7,15 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 3,41-3,36 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,61-1,40 (m, 8H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: Se desprotegió 2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenetil)acetamida para proporcionar 4–((3–(2–aminoetil)fenil)etinil)heptan–4–ol como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,504 g, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,25-7,21 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 3H), 5,12 (bs, 1H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,58 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,60-1,41 (m, 8H), 1,34 (bs, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de 4–((3–(2–aminoetil)fenil)etinil)heptan–4–ol proporcionó el Ejemplo **162** como un aceite amarillo pálido. Rendimiento (0,11 g, 100%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96-6,94 (m, 3H), 3,93 (bs, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,56 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,50-2,46 (m, obs., 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,34-1,20 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

EJEMPLO 163

PREPARACIÓN DE 3–(3–AMINOPROPIL)–*O*–CICLOHEXILBENZAMIDA



Se preparó 3–(3–aminopropil)–*o*–ciclohexilbenzamida siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **2**, **19** y **118**.

Etapa 1: Una solución de cloruro de 3–bromobenzoilo (2,0 g, 9,1 mmol) en CH_2Cl_2 se adicionó a una solución de trietilamina (1,9 ml, 13,7 mmol) y ciclohexilamina (1,15 ml, 10,0 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente con agitación. Luego de 2 h, la mezcla se lavó con HCl (4 N), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3–bromo–*N*–

ciclohexilbenzamida como un sólido blanco. Rendimiento (2,43 g, 95%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (br s, 1H), 7,95 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,42-7,77 (m, 1H), 7,64-7,67 (m, 1H), 7,36(t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,16-1,46 (m, 5H).

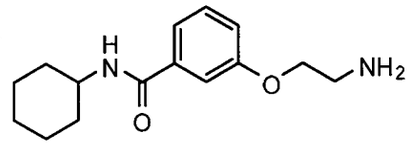
Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 3–bromo–*N*–ciclohexilbenzamida y *N*–alil–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método que se describió en el Ejemplo **118** proporcionó *(E)–N*–ciclohexil–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)prop–1–enil)benzamida como un sólido amarillo claro. Rendimiento (0,50 g, 71%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18-8,26 (m, 1H), 7,83 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,39(t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,32 (dt, *J* = 16,0, 6,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,18-1,48 (m, 5H).

Etapa 3: La hidrogenación de *(E)–N*–ciclohexil–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)prop–1–enil)benzamida siguiendo el método descripto en el Ejemplo **154** proporcionó *N*–ciclohexil–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento (0,35 g, 87^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08-8,14 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,80-3,90 (m, 1H), 2,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,86-1,95 (m, 4H), 1,79-1,82 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,16-1,42 (m, 5H).

Etapa 4: La desprotección de *N*–ciclohexil–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)benzamida siguiendo el método descripto en el Ejemplo **154** proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **163** como un sólido blanco. Rendimiento (0,07 g, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58-7,66 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 2H), 3,78-3,88 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 4H), 1,75-1,95 (m, 6H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,15-1,45 (m, 5H).

EJEMPLO 164

PREPARACIÓN DE 3–(2–AMINOETOXI)–*N*–CICLOHEXILBENZAMIDA



Se preparó 3–(2–aminoetoxi)–*N*–ciclohexilbenzamida siguiendo el método que se utilizó en los Ejemplos **9** y **13**.

Etapa 1: El acoplamiento de 3–hidroxibenzoato de metilo con metansulfonato de 2–(*terc*–butoxicarbonilamino)etilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** proporcionó 3–(2–(*terc*–butoxicarbonilamino)etoxi)benzoato de metilo como un aceite amarillo claro. Rendimiento (0,65 g, 84%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 8,4, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 8,0, 2,4, 0,8 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: La hidrólisis de 3–(2–(*terc*–butoxicarbonilamino)etoxi)benzoato de metilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **9** con la excepción de que se utilizaron LiOH y THF en lugar de K_2CO_3 y MeOH proporcionó ácido 3–(2–(*terc*–butoxicarbonilamino)etoxi)benzoico que se utilizó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

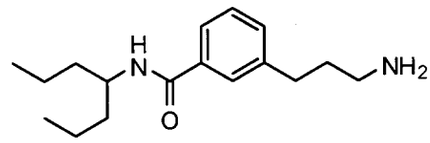
Etapa 3: A una solución de ácido 3–(2–(*terc*–butoxicarbonilamino)etoxi)benzoico (0,73 g, 2,98 mmol), ciclohexilamina (0,34 ml, 2,98 mmol), EDCI (0,7 g, 3,58 mmol) y HOBT (0,49 g, 3,58 mmol) en DMF se le adicionó DIPEA (1,0 ml, 5,57 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró, y se particionó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 30 a 65% EtOAc-hexanos) proporcionó 2–(3–

(ciclohexilcarbamoil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo como un aceite anaranjado. Rendimiento (0,20 g, 20%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,38 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 1H), 4,04 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,41-3,45 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18-1,38 (m, 5H).

Etapa 4: La desprotección de 2–(3–(ciclohexilcarbamoil)fenoxi)etilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **151** proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **164** como un sólido blanco. Rendimiento (0,11 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36-7,44 (m, 3H), 7,14-7,17 (m, 1H), 4,27 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 3,37 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,15-1,48 (m, 5H).

EJEMPLO 165

PREPARACIÓN DE 3–(3–AMINOPROPIL)–*N*–(HEPTAN–4–IL)BENZAMIDA



Se preparó 3–(3–aminopropil)–*N*–(heptan–4–il)benzamida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **163**:

Etapa 1: La reacción de cloruro de 3–bromobenzoilo con heptan–4–amina proporcionó 3–bromo–*N*–(heptan–4–il)benzamida como un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (2,43 g, 90%).

Etapa 2: El acoplamiento de 3–bromo–*N*–(heptan–4–il)benzamida y *N*–alil–2,2,2–trifluoracetamida proporcionó *(E)*–*N*–(heptan–4–il)–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)prop–1–enil)benzamida como un sólido amarillo claro. Rendimiento (0,65 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09-8,11 (m, 1H),

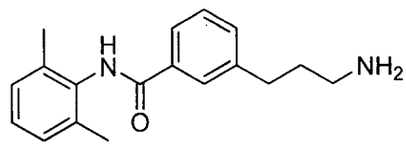
7,81-7,84 (m, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,40 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,33 (dt, *J* = 16,0, 6,4 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,50-1,56 (m, 4H), 1,32-1,46 (m, 5H), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La hidrogenación de *(E)–N–*(heptan–4–il)–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)prop–1–enil)benzamida proporcionó *N–*(heptan–4–il)–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)benzamida como un sólido blanco. Rendimiento (0,30 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 2H), 3,90-4,0 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,20-1,48 (m, 8H), 0,84 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 4: La desprotección de *N–*(heptan–4–il)–3–(3–(2,2,2–trifluoracetamido)propil)benzamida proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **165** como un sólido blanco. Rendimiento (0,18 g, 67%): ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62-7,68 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 2,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 4H), 1,30-1,46 (m, 4H), 0,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 6H).

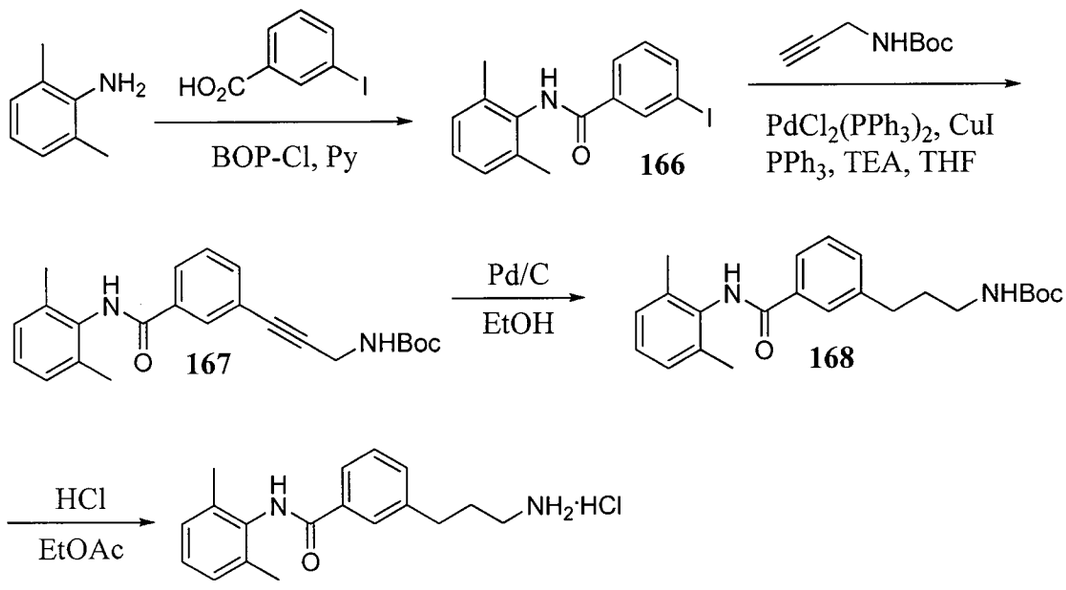
EJEMPLO 166

PREPARACIÓN DE 3–(3–AMINOPROPIL)–*N*–(2,6–DIMETILFENIL)BENZAMIDA



Se preparó 3–(3–aminopropil)–*N*–(2,6–dimetilfenil)benzamida siguiendo el método que se muestra en el Esquema 33.

ESQUEMA 33



Etapa 1: A una solución de 2,6–dimetil anilina (0,5 mL, 4,0 mmol) y ácido 3–yodobenzoicoo (1,0 g, 4,0 mmol) en piridina anhidra se le adicionó BOP-Cl (2,05 g, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos hs, luego se extrajo a partir de HCl 1 N con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (1 N), agua, y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron bajo vacío reducido. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 10 – 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la amida **166** como un sólido blanco. Rendimiento (0,35 g, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,3 (s, 1H), 7,87 – 7,92 (m, 2H), 7,10 – 7,29 (m, 5H), 2,30 (s, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de yoduro **166** con prop–2–inilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, con la excepción de que se utilizó trifenilfosfina en lugar de tri–tolil–*o*–fosfina, seguido por cromatografía flash (gradiente 15 – 40% acetato de etilo/hexanos), proporcionó el alquino **167** como un sólido amarillo claro. Rendimiento (0,321 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 – 7,99 (m, 1H), 7,88 – 7,92 (m, 1H),

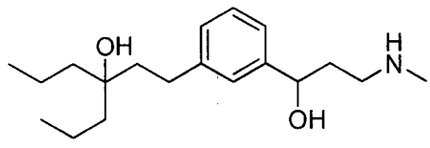
7,60 – 7,65 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (brs, 1H), 7,13 – 7,21 (m, 3H), 4,58 (brs, 1H), 4,10 – 4,30 (m, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 3: La hidrogenación de alquino **167** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**, seguida por cromatografía flash (gradiente 10-35% EtOAc/hexanos) proporcionaron el alcano **168** como un aceite incoloro. Rendimiento (0,083 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,01 (br.s, 1H), 7,78 – 7,86 (m, 2H), 7,37 – 7,47 (m, 2H), 7,10 – 7,28 (m, 3H), 4,65 (brs, 1H), 3,16 – 3,23 (m, 2H), 2,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,87 (quint, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 4: La desprotección de carbamato **168** siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **34** proporcionó el clorhidrato del Ejemplo **166** como un sólido tostado claro. Rendimiento (0,018 g, 43%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9,80 (s, 1H), 7,85 – 8,0 (m, 5H), 7,42 – 7,50 (m, 2H), 7,13 (s, 3H), 2,78 – 2,87 (m, 2H), 2,75 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,91 (quint, *J* = 8,0 Hz, 2H). ESI MS *m/z* 283,3 $[m + H]^+$

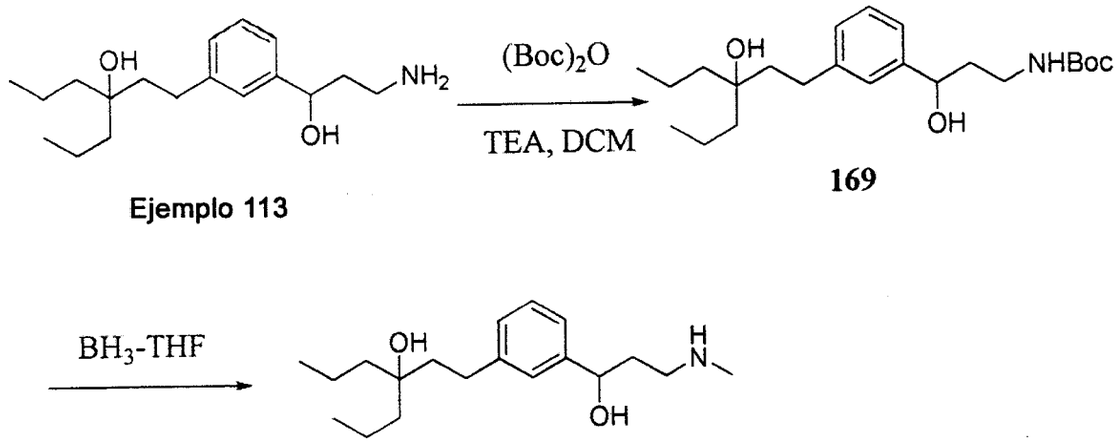
EJEMPLO 167

PREPARACIÓN DE 4–(3–(1–HIDROXI–3–(METILAMINO)PROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara (*R*)–4–(3–(1–hidroxi–3–(metilamino)propil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utiliza en el Ejemplo **17** y en el Esquema 34.

ESQUEMA 34

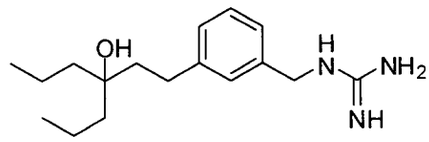


Etapa 1: La protección de 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol utilizando $(Boc)_2O$ siguiendo el método descripto en el Ejemplo **17** proporciona 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 2: La reducción de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo utilizando BH_3-THF proporciona el Ejemplo **167.**

EJEMPLO 168

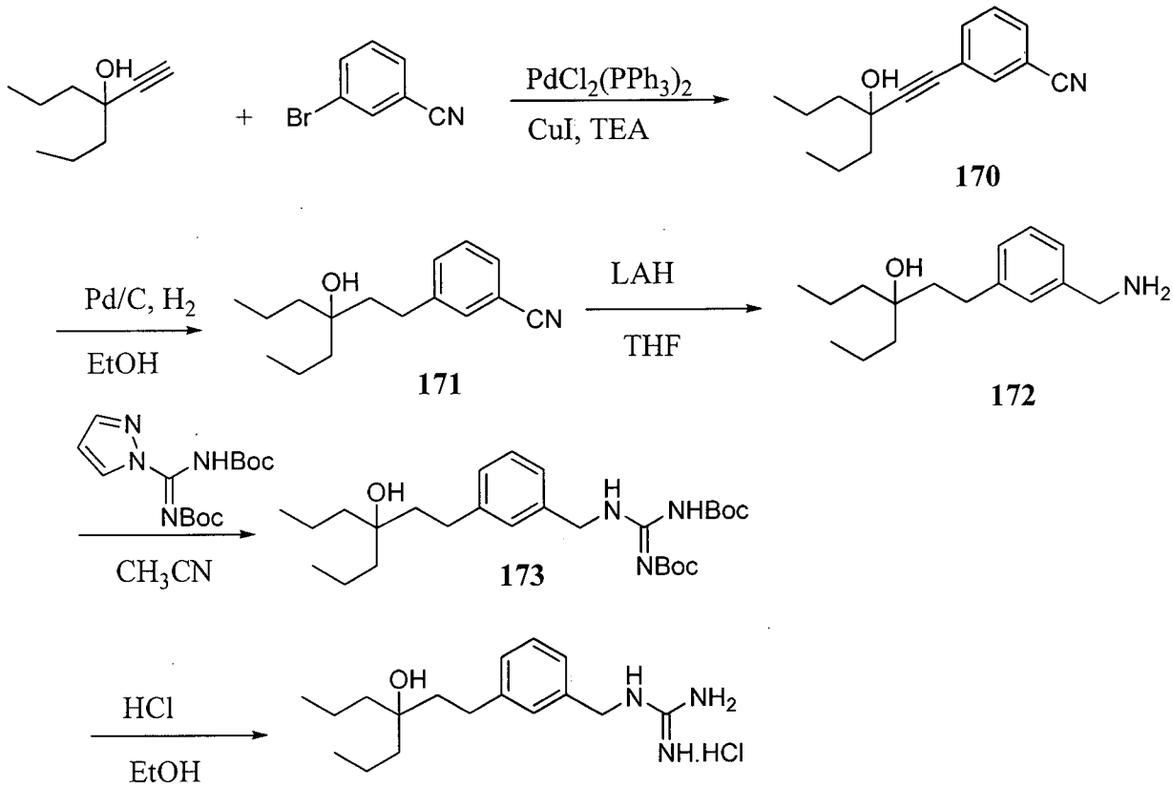
PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)BENCIL)GUANIDINA



Se prepara 1–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)bencil)guanidina siguiendo el método descripto en el Esquema 35.

562

ESQUEMA 35



Etapa 1: El acoplamiento de 4–etinilheptan–4–ol con 3–bromobenzonitrilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)benzonitrilo.

Etapa 2: La hidrogenación de 3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)benzonitrilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 3–(3–hidroxi–3–propilhexil)benzonitrilo

Etapa 3: La reducción de 3–(3–hidroxi–3–propilhexil)benzonitrilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **15** proporciona 4–(3–(aminometil)fenetil)heptan–4–ol.

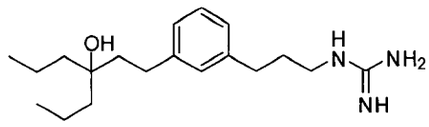
Etapa 4: La reacción de 4–(3–(aminometil)fenetil)heptan–4–ol con (1*H*–pirazol–1–il)metilendicarbamato de *terc*–butilo en CH_3CN proporciona el (terc–butoxicarbonilamino)(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)bencilamino)metilencarbamato de *terc*–butilo.

563

Etapa 5: La desprotección de (terc–butoxicarbonilamino)(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)bencilamino)metilencarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporciona el Ejemplo **168**.

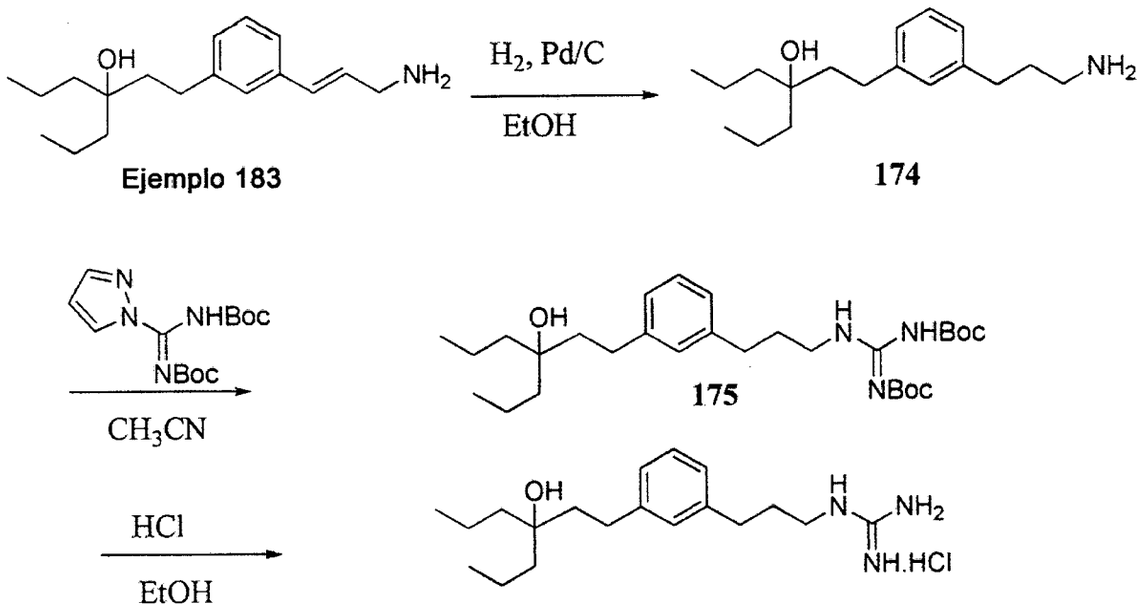
EJEMPLO 169

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPIL)GUANIDINA



Se prepara 1–(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propil)guanidina siguiendo el método que se utiliza en los Ejemplos **12**, **118** y **168** en el Esquema 35.

ESQUEMA 35



564

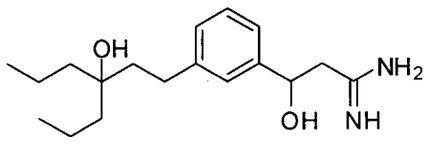
Etapa 1: La hidrogenación de (*E*)–4–(3–(3–aminoprop–1–enil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol.

Etapa 2: La reacción de 4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol con (1*H*–pirazol–1–il)metilendicarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **168** proporciona (*terc*–butoxicarbonilamino)(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilamino)metilencarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 3: La desprotección de (*terc*–butoxicarbonilamino)(3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilamino)metilencarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporciona el Ejemplo **169**.

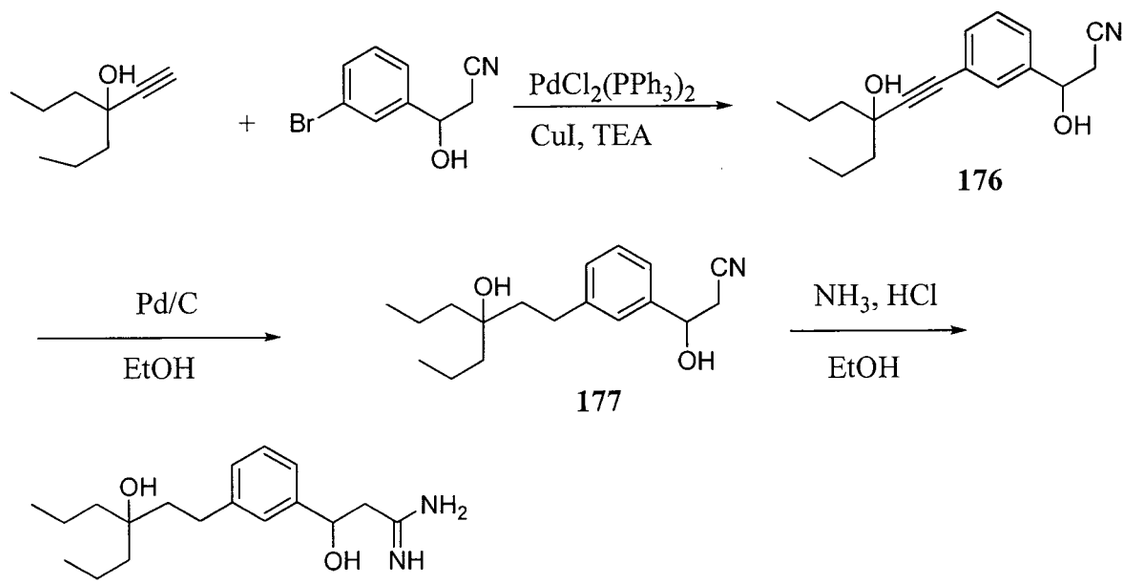
EJEMPLO 170

PREPARACIÓN DE 3–HIDROXI–3–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPANIMIDAMIDA



Se prepara 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propanimidamida siguiendo el método descripto en el Esquema 36.

ESQUEMA 36



Etapa 1: El acoplamiento de 4–etinilheptan–4–ol con 3–(3–bromofenil)–3–hidroxipropanonitrilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propanonitrilo como un aceite amarillo claro.

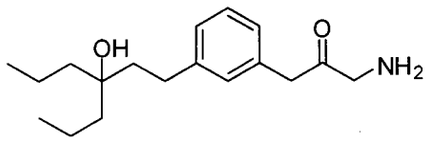
Etapa 2: La hidrogenación de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propanonitrilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propanonitrilo.

Etapa 3: Dentro de una solución enfriada con hielo de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenilo) en EtOH absoluto se burbujea gas HCl durante 4 a 5 min. Esta mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita. El solvente se remueve bajo presión reducida. Al residuo se le adiciona EtOH absoluto con enfriamiento en un baño de hielo y se burbujea gas NH_3 dentro de la solución durante 2–3 min. La mezcla se deja entibiar hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le adiciona EtOH absoluto con enfriamiento en un baño de hielo. Se burbujea gas HCl dentro de la solución durante 1 min. y la mezcla se concentra bajo

presión reducida. El residuo se disuelve en H_2O y se extrae con EtOAc. La capa acuosa se evapora hasta sequedad y se seca bajo alto vacío durante la noche para proporcionar el Ejemplo **170**.

EJEMPLO 171

PREPARACIÓN DE 1–AMINO–3–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPAN–2–ONA



Se prepara 1–amino–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propan–2–ona siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

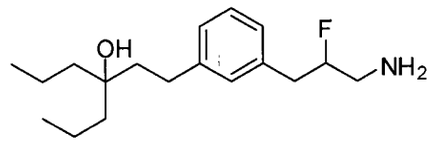
Etapa 1: La protección de 4–(3–(3–amino–2–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol (Ejemplo **143**) utilizando $(Boc)_2O$ siguiendo el método descripto en el Ejemplo **17** proporciona 2–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 2: La oxidación de 2–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **151** proporciona 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–2–oxopropilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 3: La desprotección de 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–2–oxopropilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporciona la sal clorhidrato del Ejemplo **171**.

EJEMPLO 172

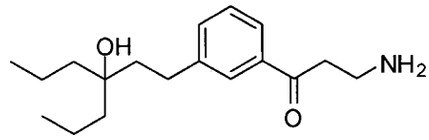
PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–2–FLUORPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–(3–amino–2–fluorpropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utiliza en el Ejemplo **174** con la excepción de que se utiliza el Ejemplo **143** en lugar del alcohol **39**.

EJEMPLO 173

PREPARACIÓN DE 3–AMINO–1–(3–(3–HIDROXI–3–PROPILHEXIL)FENIL)PROPAN–1–ONA



Se preparó 3–amino–1–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propan–1–ona siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **19**.

Etapa 1: La protección de 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol utilizando $(Boc)_2O$ siguiendo el método descripto en el Ejemplo **17** proporciona 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo.

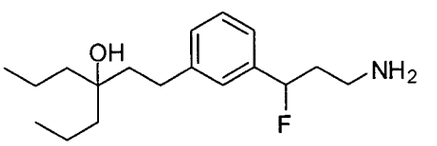
Etapa 2: La oxidación de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó

en el Ejemplo **151** proporciona 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 3: La desprotección de 3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporciona la sal clorhidrato del Ejemplo **173**.

EJEMPLO 174

PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–FLUORPROPIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–(3–amino–1–fluorpropil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método a continuación.

Etapa 1: Se adiciona trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) bajo una atmósfera inerte a una solución fría (-78°C) de alcohol **39**. La mezcla de reacción se agita at -78°C hasta que no se observa material de partida mediante TLC. La mezcla de reacción se particiona entre agua y EtOAc, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre $MgSO_4$ anhidro. La purificación mediante cromatografía flash proporciona 3–(3–bromofenil)–3–fluoropropilcarbamato de *terc*–butilo.

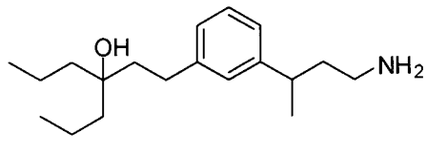
Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de 3–(3–bromofenil)–3–fluoropropilcarbamato de *terc*–butilo y 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 3–flúor–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 3: La hidrogenación de 3–flúor–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **12** proporciona 3–flúor–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 4. La desprotección de 3–flúor–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)propilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporciona el Ejemplo **174**.

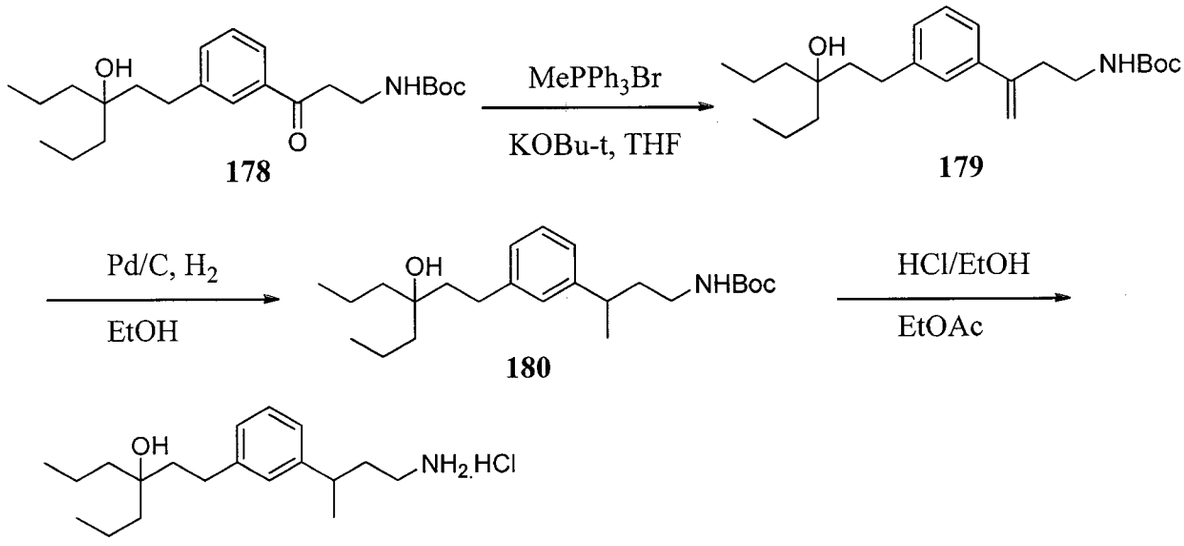
EJEMPLO 175

PREPARACIÓN DE 4–(3–(4–AMINOBUTAN–2–IL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–(4–aminobutan–2–il)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utiliza en el Esquema 37.

ESQUEMA 37



570

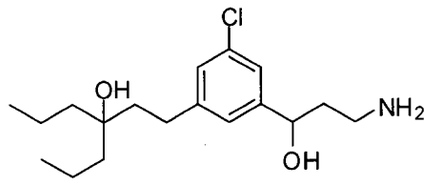
Etapa 1: A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio en THF se le adiciona KOBu-*t* (1 M en THF, 6,1 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 30 mins, se adiciona 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–3–oxopropilcarbamato de *terc*–butilo. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactiva mediante la adición de AcOH. La mezcla se filtra y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía flash (gradiente 15 a 50% EtOAc-hexanos) proporciona 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)but–3–enilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 2: La hidrogenación de 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)but–3–enilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)butilcarbamato de *terc*–butilo.

Etapa 3: La desprotección de 3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)butilcarbamato de *terc*–butilo siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **13** proporciona la sal clorhidrato del Ejemplo **175**.

EJEMPLO 176

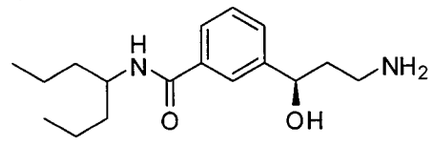
PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–5–CLOROFENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)–5–clorofenetil)heptan–4–ol siguiendo los métodos que se utilizan en los Ejemplos **16**, **17** y **19** con la excepción de que se utiliza 3–bromo–5–clorobenzaldehído en lugar de 3–bromobenzaldehído.

EJEMPLO 177

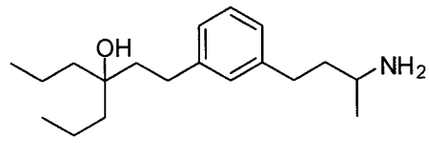
PREPARACIÓN DE (*R*)–3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–*N*–(HEPTAN–4–IL)BENZAMIDA



Se prepara (*R*)–3–(3–amino–1–hidroxipropil)–*N*–(heptan–4–il)benzamida siguiendo los métodos que se utilizan en los Ejemplos **71** y **163** utilizando ácido 3–formilbenzoico como material de partida.

EJEMPLO 178

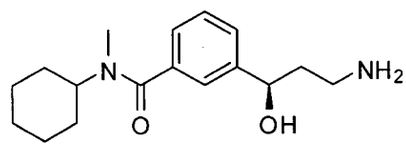
PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOBUTIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–(3–aminobutil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utiliza en los Ejemplos **12** y **180** utilizando vinil metil cetona en lugar de alil trifluoracetamida.

EJEMPLO 179

PREPARACIÓN DE (*R*)–3–(3–AMINO–1–HIDROXIPROPIL)–*N*–CICLOHEXIL–*N*–METILBENZAMIDA

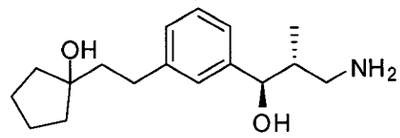


572

Se prepara (*R*)–3–(3–amino–1–hidroxipropil)–*N*–ciclohexil–*N*–metilbenzamida siguiendo el método que se utiliza en el Ejemplo **177**.

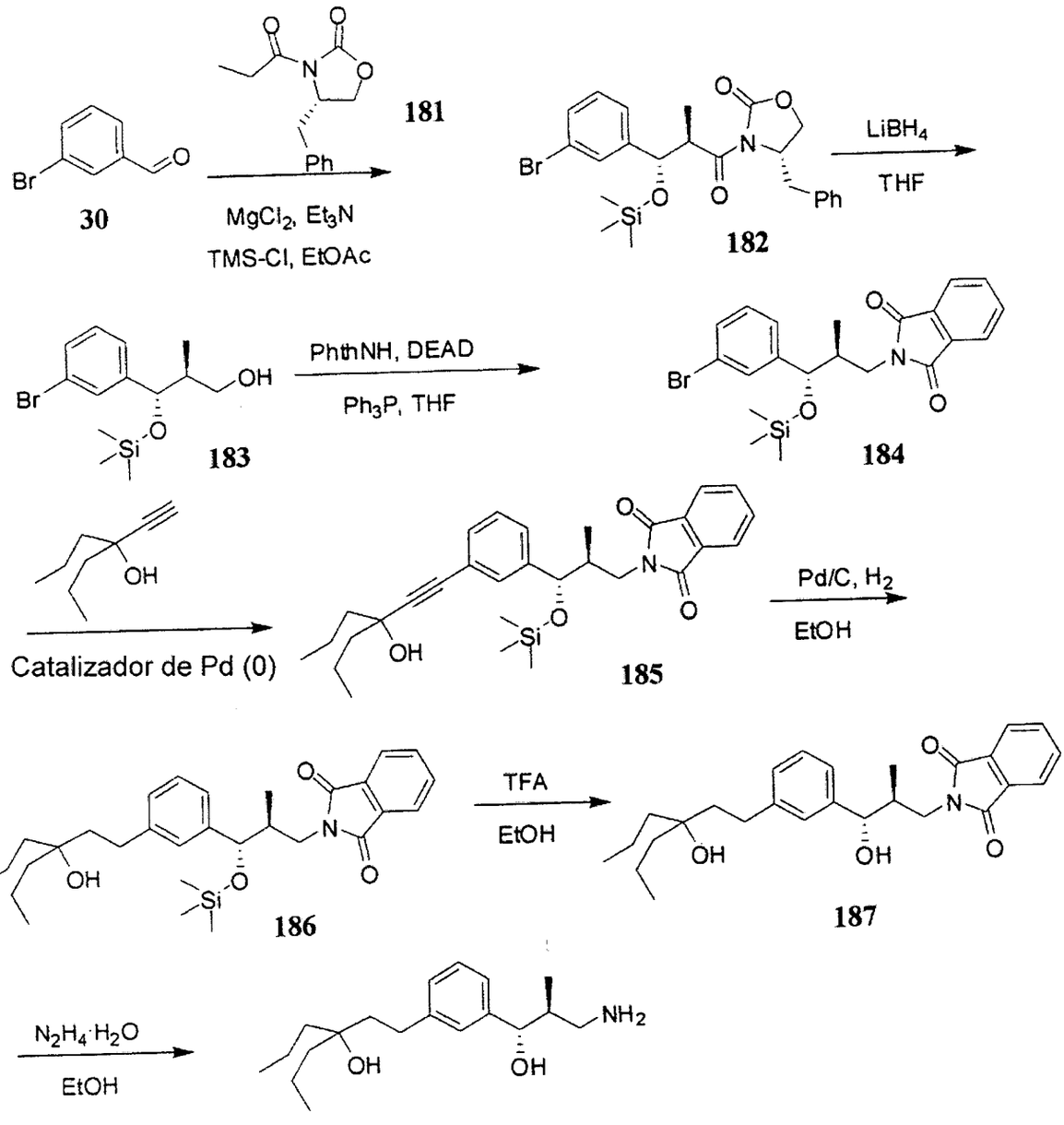
EJEMPLO 180

PREPARACIÓN DE 1–(3–((1*R*,2*R*)–3–AMINO–1–HIDROXI–2–METILPROPIL)FENETIL)CICLOPENTANOL



Se prepara 1–(3–((1*R*,2*R*)–3–amino–1–hidroxi–2–metilpropil)fenetil)ciclopentanol siguiendo el método que se utiliza en el Esquema 38.

ESQUEMA 38



Etapa 1: A una mezcla de (*S*)–4–bencil–3–propioniloxazolidin–2–ona, $MgCl_2$ anhidro (0,104 g, 1,09 mmol) y 3–bromobenzaldehído en EtOAc se le adiciona Et_3N seguido por clorotrimetilsilano. La mezcla de reacción se agita bajo argón a temperatura ambiente durante 24 h y luego se filtra a través de una capa de gel de sílice, lavando con EtOAc. Los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía flash (gradiente 1

574

a 30% EtOAc/hexano) para proporcionar (S)–4–bencil–3–((2R,3S)–3–(3–bromofenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propanoil)oxazolidin–2–ona.

Etapa 2: A una solución de (S)–4–bencil–3–((2R,3S)–3–(3–bromofenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propanoil)oxazolidin–2–ona en THF anhidro se le adiciona una solución de $LiBH_4$ en THF bajo argón. La mezcla de reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente y se adiciona lentamente una solución acuosa saturada de NH_4Cl seguida por MTBE. La mezcla se agita durante 15 mins, las capas se separan, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gradiente 5 a 40% EtOAc/hexano) para proporcionar (2*S*,3*S*)–3–(3–bromofenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propan–1–ol.

Etapa 3: A una solución fría (0°C) de (2*S*,3*S*)–3–(3–bromofenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propan–1–ol, ftalimida y Ph_3P en THF anhidro bajo argón se le adiciona una solución de azodicarboxilato de dietilo en THF anhidro. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora bajo argón mientras se entibia hasta temperatura ambiente y luego el solvente se remueve al vacío, el residuo se disuelve en diclorometano/hexano y se purifica mediante cromatografía flash (gradiente 5 a 30% EtOAc/hexano) a 2–((2*S*,3*S*)–3–(3–bromofenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propil)isoindolin–1,3–diona.

Etapa 4: El acoplamiento de 2–((2*S*,3*S*)–3–(3–bromofenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propil)isoindolin–1,3–diona con 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método en el Ejemplo **12** proporciona 2–((2*S*,3*S*)–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propil)isoindolin–1,3–diona.

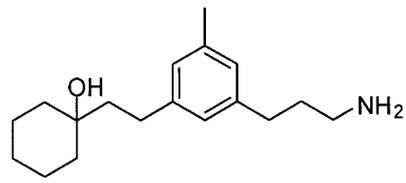
Etapa 5: La hidrogenación de 2–((2*S*,3*S*)–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)fenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propil)isoindolin–1,3–diona siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **12** proporciona 2–((2*S*,3*S*)–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propil)isoindolin–1,3–diona.

Etapa 6: A una solución de 2–((2*S*,3*S*)–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–2–metil–3–(trimetilsililoxi)propil)isoindolin–1,3–diona en EtOH se le adiciona ácido trifluoracético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente luego se concentra bajo presión reducida, se vuelve a evaporar con EtOAc luego con hexano para proporcionar 2–((2*S*,3*S*)–3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–2–metilpropil)isoindolin–1,3–diona.

Etapa 7: La escisión de ftalimida de 2–((2*S*,3*S*)–3–hidroxi–3–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)fenil)–2–metilpropil)isoindolin–1,3–diona se lleva a cabo siguiendo el método descripto en el Ejemplo **9** proporciona el Ejemplo **180**.

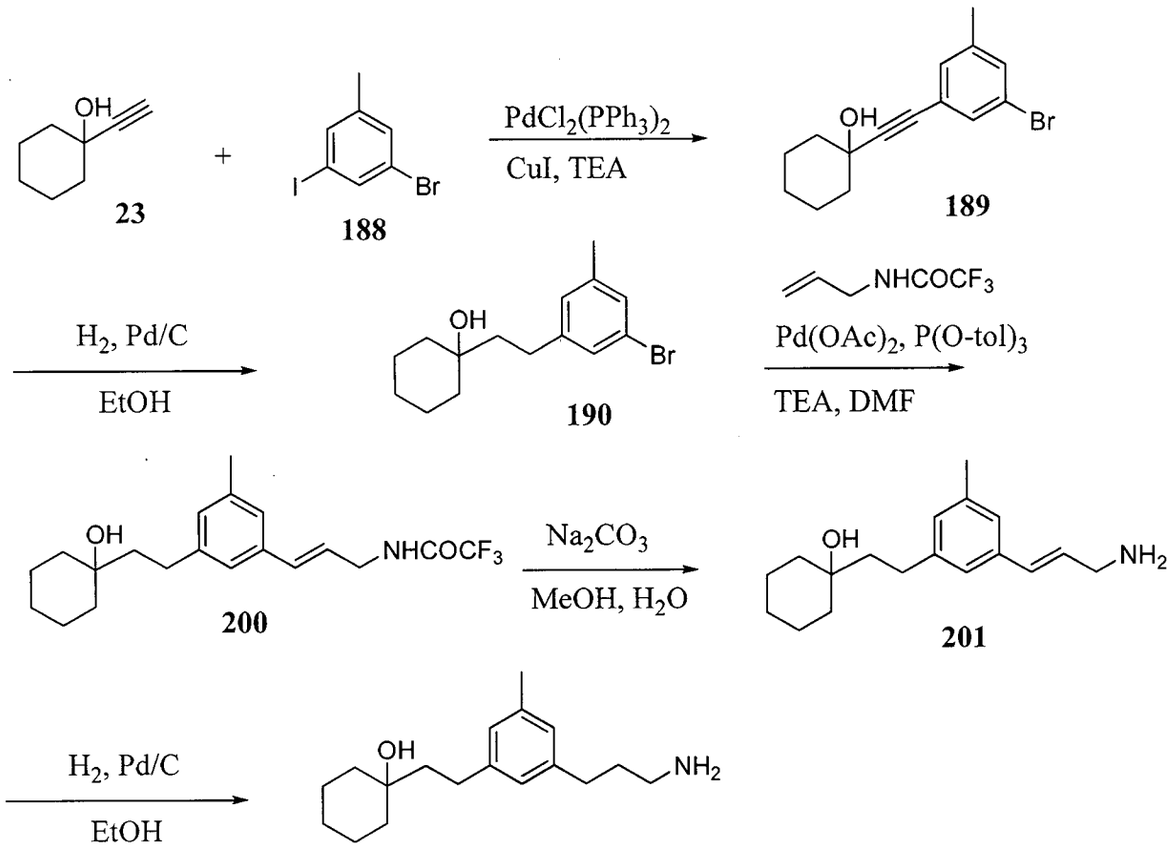
EJEMPLO 181

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)–5–METILFENETIL)CICLOHEXANOL



Se prepara 1–(3–(3–aminopropil)–5–metilfenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 39.

ESQUEMA 39



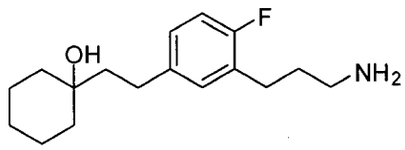
Etapas 1 a 4: El procedimiento para la síntesis de (*E*)–1–(3–(3–aminoprop–1–enil)–5–metilfenetil)ciclohexanol es el mismo que para la síntesis del Ejemplo **183** con la excepción de que se utilizan 1–bromo–3–yodo–5–metilbenceno y 1–etinilciclohexanol en lugar de 1–bromo–3–yodobenceno y 4–etinilheptan–4–ol.

Etapa 5: La hidrogenación de (*E*)–1–(3–(3–aminoprop–1–enil)–5–metilfenetil)ciclohexanol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona el Ejemplo **181**.

577

EJEMPLO 182

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROPIL)–4–FLUORFENETIL)CICLOHEXANOL



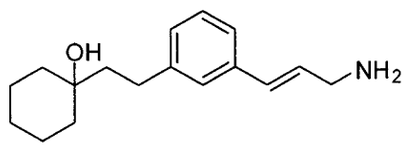
Se prepara 1–(3–(3–aminopropil)–4–fluorfenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utiliza en el Ejemplo **181**.

Etapas 1 a 4: El procedimiento para la síntesis de (*E*)–1–(3–(3–aminoprop–1–enil)–4–fluorfenetil)ciclohexanol es el mismo que para la síntesis del Ejemplo **181** con la excepción de que se utiliza 2–bromo–1–flúor–4–yodobenceno en lugar de 1–bromo–3–yodobenceno.

Etapa 5: La hidrogenación de (*E*)–1–(3–(3–aminoprop–1–enil)–4–fluorfenetil)ciclohexanol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona el Ejemplo **182**.

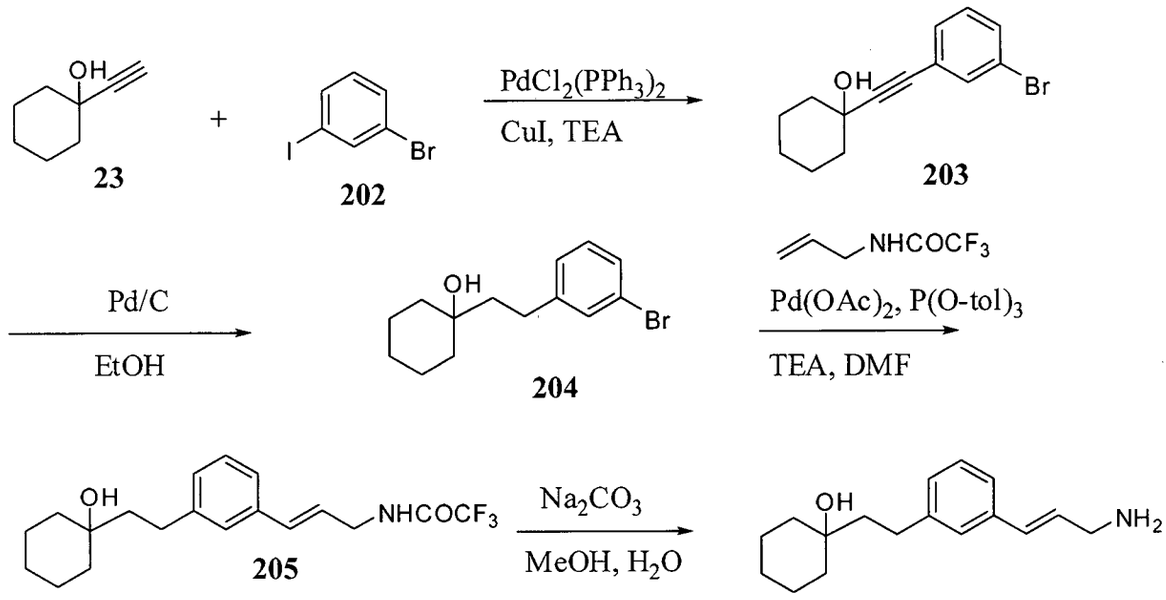
EJEMPLO 183

PREPARACIÓN DE (*E*)–1–(3–(3–AMINOPROP–1–ENIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se prepara (*E*)–1–(3–(3–aminoprop–1–enil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 40.

ESQUEMA 40



Etapa 1: El acoplamiento de ciclohexilmetanol con 1–bromo–3–yodobenceno siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 1–((3–bromofenil)etinil)ciclohexanol como un aceite amarillo claro.

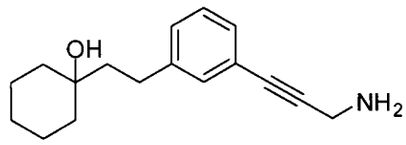
Etapa 2: La hidrogenación de 1–((3–bromofenil)etinil)ciclohexanol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 1–(3–bromofenetil)ciclohexanol.

Etapa 3: El acoplamiento de 1–(3–bromofenetil)ciclohexanol con *N*–alil–2,2,2–trifluoracetamida siguiendo el método descripto en el Ejemplo **118** proporciona (*E*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)alil)acetamida.

Etapa 4: La desprotección de (*E*)–2,2,2–triflúor–*N*–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)alil)acetamida siguiendo el método descripto en el Ejemplo **2** proporciona el Ejemplo **183**.

EJEMPLO 184

PREPARACIÓN DE 1–(3–(3–AMINOPROP–1–INIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



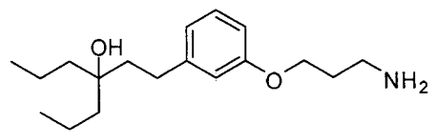
Se prepara 1–(3–(3–aminoprop–1–inil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utiliza en el Ejemplo **12**.

Etapa 1: El acoplamiento de 1–(3–bromofenetil)ciclohexanol con 2–(prop–2–inil)isoindolin–1,3–diona siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 2–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)prop–2–inil)isoindolin–1,3–diona.

Etapa 2: La desprotección de 2–(3–(3–(2–(1–hidroxiciclohexil)etil)fenil)prop–2–inil)isoindolin–1,3–diona siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona el Ejemplo **184**.

EJEMPLO 185

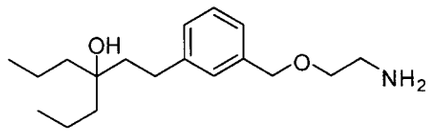
PREPARACIÓN DE 4–(3–(3–AMINOPROPOXI)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–(3–aminopropoxi)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se utiliza en el Ejemplo **9**.

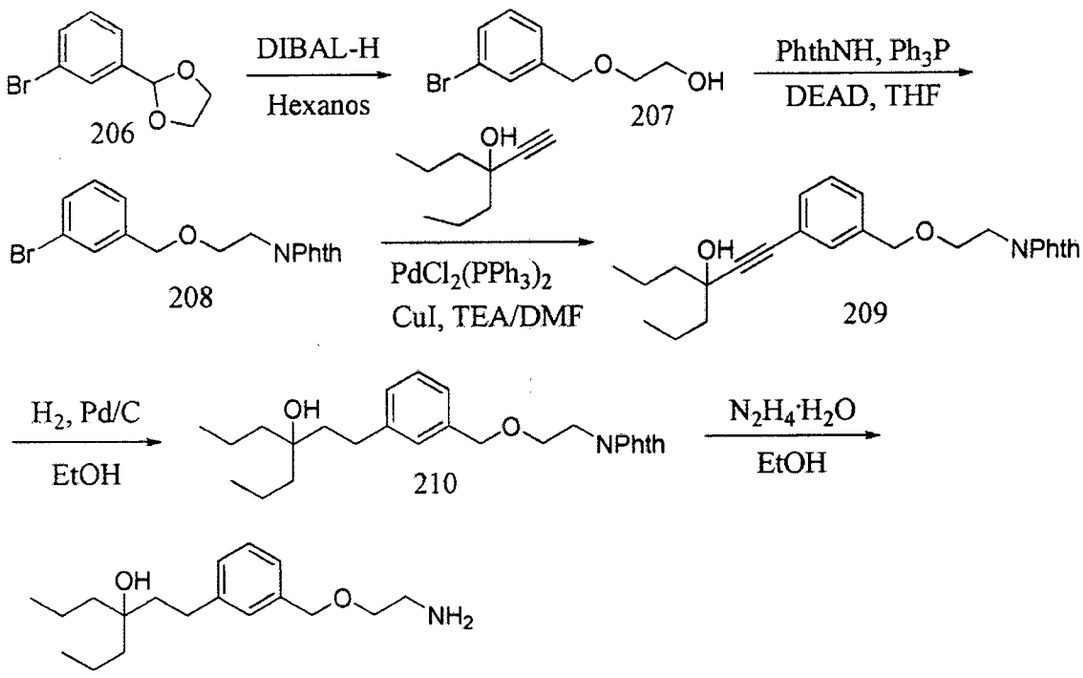
EJEMPLO 186

PREPARACIÓN DE 4–(3–((2–AMINOETOXI)METIL)FENETIL)HEPTAN–4–OL



Se prepara 4–(3–((2–aminoetoxi)metil)fenetil)heptan–4–ol siguiendo el método que se muestra en el Esquema 41.

ESQUEMA 41



Etapa 1: Una solución de DIBAL-H en heptano se adiciona bajo una atmósfera inerte a una solución enfriada (-78°C) de 2–(3–bromofenil)–1,3–dioxolano en hexanos. La mezcla de reacción se agita hasta que no se observa material de partida mediante TLC. Se adiciona HCl acuoso (1 N) a la mezcla de reacción

mientras se entibia hasta temperatura ambiente. El producto se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 2–(3–bromobenciloxi)etanol.

Etapa 2: La reacción de Mitsunobu de 2–(3–bromobenciloxi)etanol y ftalimida siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **134** proporciona 2–(2–(3–bromobenciloxi)etil)isoindolin–1,3–diona.

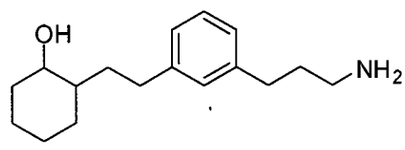
Etapa 3: El acoplamiento de Sonogashira de 2–(2–(3–bromobenciloxi)etil)isoindolin–1,3–diona y 4–etinilheptan–4–ol siguiendo el método descripto en el Ejemplo **12** proporciona 2–(2–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)benciloxi)etil)isoindolin–1,3–diona.

Etapa 4: La hidrogenación de 2–(2–(3–(3–hidroxi–3–propilhex–1–inil)benciloxi)etil)isoindolin–1,3–diona siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **12** proporciona 2–(2–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)benciloxi)etil)isoindolin–1,3–diona.

Etapa 5: La desprotección de 2–(2–(3–(3–hidroxi–3–propilhexil)benciloxi)etil)isoindolin–1,3–diona siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **21** proporciona el Ejemplo **186**.

EJEMPLO 187

PREPARACIÓN DE 2–(3–(3–AMINOPROPIL)FENETIL)CICLOHEXANOL



Se preparó 2–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol siguiendo el método que se utilizó en el Ejemplo **2**:

Etapa 1: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro (**10**) con 2–etinilciclohexanol, seguido por cromatografía flash (gradiente 5 – 50% EtOAc/hexanos), proporcionaron 2,2,2–triflúor–N–(3–(3–((2–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida como un aceite amarillo. Rendimiento (1,2 g, 43%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 – 7,28 (m, 3H), 7,06 – 7,11 (m, 1H), 6,33 (brs, 1H), 3,48 – 3,57 (m, 1H), 3,36 (ddd, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,38 – 2,46 (m, 1H), 2,32 (brs, 1H), 2,02 – 2,10 (m, 2H), 1,91 (dddd, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,74 – 1,82 (m, 1H), 1,66 – 1,74 (m, 1H), 1,40 – 1,52 (m, 1H), 1,16 – 1,40 (m, 3H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2–triflúor–N–(3–(3–((2–hidroxiciclohexil)etinil)fenil)propil)acetamida seguida por cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron 2–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)ciclohexanol como un aceite anaranjado. Rendimiento (0,606 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 – 7,26 (m, 3H), 7,08 – 7,12 (m, 1H), 3,48 – 3,56 (m, 1H), 2,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,38 – 2,46 (m, 1H), 2,01 – 2,10 (m, 2H), 1,64 – 1,82 (m, 7H), 1,40 – 1,52 (m, 1H), 1,16 – 1,40 (m, 3H).

Etapa 3: La hidrogenación de 2–((3–(3–aminopropil)fenil)etinil)ciclohexanol seguida por cromatografía flash (10% (7 N NH_3/MeOH)/diclorometano) proporcionaron el Ejemplo **187** como un sólido amarillo pálido. (0,265 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 – 7,04 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,66 – 2,76 (m, 3H), 2,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,46 – 2,56 (m, 1H), 2,05 – 2,15 (m, 1H), 1,88 – 1,98 (m, 2H), 1,69 – 1,80 (m, 3H), 1,61 – 1,69 (m, 1H), 1,34 – 1,46 (m, 4H), 1,10 – 1,34 (m, 4H), 0,91 – 1,03 (m, 1H).

EJEMPLO 188

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE ISOMERASA IN VITRO

Se determinó la capácidoad de los compuestos de derivados de amina para inhibir la actividad de una isomerasa del ciclo visual.

Las reacciones de inhibición de isomerasa se llevaron a cabo esencialmente según se describió (Stecher *et al.*, *J. Biol. Chem.* 274:8577-85 (1999); *véase también* Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS* 102:8162-67 (2005)). Las membranas microsómicas del Epitelio Pigmentario de la Retina (RPE, por sus siglas en inglés) Bovino constituyeron la fuente de una isomerasa del ciclo visual.

Preparación de Membranas Microsómicas del RPE

Se prepararon extractos de membranas microsómicas del RPE Bovino de acuerdo con los métodos descriptos (Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS* 102:8162-67 (2005)) y se almacenaron a -80°C. Se descongelaron extractos de microsomas del RPE crudos en un baño acuoso a 37°C, y luego se colocaron inmediatamente sobre hielo. Se colocaron 50 ml de microsomas del RPE crudos dentro de una homogeneizadora de vidrio de Teflon de 50 ml (Fisher Scientific, catálogo no. 0841416M) sobre hielo, accionada por un taladro manual DeWalt, y se homogeneizaron diez veces hacia arriba y hacia abajo sobre hielo bajo la velocidad máxima. Este proceso se repitió hasta que la solución de microsomas del RPE crudos estuvo homogeneizada. Luego el homogenado se sometió a centrifugación (rotor de 50,2 Ti (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 removió, y los pelets se suspendieron en 12 ml (volumen final) de buffer MOPS frío 10 mM, pH 7,0. Las

membranas del RPE resuspendidas en alícuotas de 5 ml se homogeneizaron en una homogeneizadora vidrio a vidrio (Fisher Scientific, catálogo no.K885500-0021) hasta una elevada homogeneidad. La concentración de proteínas se cuantificó utilizando el ensayo de proteínas BCA de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pierce, Rockford, IL). Las preparaciones de RPE homogeneizadas se almacenaron a -80°C.

Aislamiento de la Proteína de Unión a Retinaldehído Celular (CRALBP, por sus siglas en inglés) Apo Humana

Se clonó proteína de unión a retinaldehído celular (CRALBP) apo humana recombinante y se expresó de acuerdo con los métodos standard en la técnica de biología molecular (*véase* Crabb et al., *Protein Science* 7:746-57 (1998); Crabb et al., *J. Biol. Chem.* 263:18688-92 (1988)). Brevemente, se preparó ARN total a partir de células ARPE19 confluentes (American Type Culture Collection, Manassas, VA), se sintetizó ADNc utilizando un cebador oligo$(dT)_{12-18}$, y luego el ADN que codifica la CRALBP se amplificó a través de dos reacciones en cadena de la polimerasa secuenciales (*véase* Crabb et al., *J. Biol. Chem.* 263:18688-92 (1988); Intres, et al., *J. Biol. Chem.* 269:25411-18 (1994); No. de Acceso al Banco Genético L34219.1). El producto de la PCR se sub-clonó en el vector pTrcHis2-TOPO TA de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen Inc., Carlsbad, CA; catálogo no. K4400-01), y luego la secuencia se confirmó de acuerdo con las técnicas de secuenciación de nucleótidos standard. Se expresó la CRALBP humana marcada 6xHis recombinante en células de E. *coli* One Shot TOP 10 químicamente competentes (Invitrogen), y el polipéptido recombinante se aisló a partir de lisados de células de E. *coli* mediante cromatografía por afinidad a níquel utilizando columnas Sepharose XK16-20 de níquel (Ni) para HPLC (Amersham Bioscience, Pittsburgh, PA; catálogo no.17-5268-02). La CRALBP humana marcada 6xHis purificada se dializó frente a bis-tris-Propano (BTP) 10 mM y se

analizó a través de SDS-PAGE. El peso molecular de la CRALBP humana recombinante fue de aproximadamente 39 kDal.

Ensayo de Isomerasa

Los compuestos de derivados de amina y los compuestos de control se reconstituyeron en etanol hasta 0,1 M. Se prepararon diluciones en serie de diez veces (10^{-2}, 10^{-3}, 10^{-4}, 10^{-5}, 10^{-6} M) en etanol de cada compuesto para el análisis en el ensayo de isomerasa.

El ensayo de isomerasa se llevó a cabo en buffer bis-tris-propano (BTP) 10 mM, pH 7,5, 0,5% BSA (diluida en buffer BTP), pirofosfato de sodio 1 mM, all-trans retinol (en etanol) 20 µM, y apo-CRALBP 6 µM. Los compuestos de ensayo (2 µl) (dilución 1/15 final de las existencias en dilución en serie) se adicionaron a la mezcla de reacción precedente a la cual se agregaron los microsomes del RPE. Se adicionó el mismo volumen de etanol a la reacción de control (ausencia de compuesto de ensayo). Luego se agregaron microsomas del RPE Bovino (9 µl) (véase precedentemente), y la mezclas se transfirieron hasta 37°C para iniciar la reacción (volumen total = 150 µl). Las reacciones se detuvieron luego de 30 minutos mediante la adición de metanol (300 µl). Se agregó heptano (300 µl) y se mezcló dentro de la mezcla de reacción mediante pipeteado. Se extrajo retinoide mediante la agitación de las mezclas de reacción, seguida por la centrifugación en una microcentrífuga. La fase orgánica superior se transfirió a viales de HPLC y luego se analizó mediante HPLC utilizando un sistema de HPLC Agilent 1100 con columna de fase normal: SÍLICE (Agilent Technologies, dp 5 µ, 4,6 mmX, 25 CM; el método de ejecución tenía una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; volumen de inyección 100 µl). Los componentes del solvente fueron 20% de 2% isopropanol en EtOAc y 80% de 100% hexano.

El área bajo la curva A_{318} nm representa el pico de 11-cis retinol, que se calcula a través de software Agilent Chemstation y se registra manualmente. Los

valores de CI_{50} (concentración de compuesto que proporciona el 50% de inhibición de la formación de 11-cis retinol in vitro) se calculan utilizando el Software GraphPad Prism® 4 (Irvine, CA). Todos los ensayos se llevan a cabo en duplicado.

El efecto dependiente de la concentración de los compuestos descriptos en la presente en la reacción de isomerización de retinol también se puede evaluar con un sistema de enzimas humanas recombinantes. En particular, el ensayo de isomerasa *in vitro* se llevó a cabo esencialmente como en Golczak et al. 2005, PNAS 102: 8162-8167, ref. 3). Un homogenado de clon de célula HEK293 que expresa RPE65 y LRAT recombinantes humanas constituyó la fuente de las enzimas visuales, y se utilizó como sustrato all-trans-retinol exógeno (aproximadamente 20 µM). Se adicionó CRALBP humana recombinante (aproximadamente 80 ug/mL) para mejorar la formación de 11cis-retinal. La mezcla de reacción basada en 200 µL de buffer Bis-Tris Fosfato (10 mM, pH 7,2) también contiene 0,5% BSA, y NaPPi 1 mM. En este ensayo, la reacción se llevó a cabo a 37°C en duplicados durante una hora y se terminó mediante la adición de 300 µL de metanol. Se midió la cantidad de producto de reacción, 11-cis-retinol, mediante análisis de HPLC posterior a la extracción con Heptano de la mezcla de reacción. Se registraron las Unidades de Área Pico (PAUs) correspondientes a 11cis-retinol en los cromatogramas de HPLC y las curvas dependientes de la concentración se analizaron mediante GraphPad Prism en cuanto a los valores de CI_{50}. Se cuantifica la capácidoad de los numerosos compuestos descriptos en la presente para inhibir la reacción de isomerización y se determina el respectivo valor de CI_{50}. Las tablas a continuación sintetizan los valores de CI_{50} de los diversos compuestos de la presente invención determinados por cualquiera de los dos métodos precedentes. En las Tablas 6A y 6B se proporcionan las CI50s para los datos *in vitro* de humanos y bovinos.

TABLA 6A Datos de Inhibición In Vitro en Humanos

CI_{50} (µM)	Compuesto/Número de Ejemplo
≤ 0,01 µM	9,19,20,59,71,73,90,102,100,110
>0,01 µM - ≤ 0,1 µM	3,7,10,11,12,14,15,16,17,18,24,25,30,33,41,42,45,46,47,48,49,50,54,58,60,61,63,64,68,70, 72,77,79,80,82,84,85,89,91,92,95,97,98,99,104,105,106,109,113,114,115,116,124,133,134, 137,138,140,144,145,147,150,154,155,156,157,158,162,164,187
>0,1 µM - ≤ 1 µM	22,26,27,28,31,35,36,38,39,40,51,52,53,55,57,62,65,66,67,69,74,75,76,78,79,81,86,87,88, 101,103,107,108,111,112,117,118,121,122,123,127,128,130,131,132,135,136,139,142,143, 146,149,151,152,153,159,160,161,165
>1 µM - ≤ 10 µM	37,43,56,83,93,94,96,120,125,126,129,148,163
>10 µM	44,141
Actividad no detectable	119

TABLA 6B Datos de Inhibición In Vitro en Bovinos

CI_{50} (µM)	Compuesto/Número de Ejemplo
≤ 1 µM	2,3,7,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,24,25,26,27,28,29,30,33,35,38
>1 µM - ≤ 10 µM	1,4,5,8,22,31,34,36,37
>10 µM - ≤ 100 µM	6,21,23,32
>100 µM - ≤ 1000 µM	166

EJEMPLO 189

ENSAYO DE ISOMERASA MURINA IN VIVO

Se determinó la capácidoad de los compuestos derivados de amina para inhibir la isomerasa a través de un ensayo de isomerasa murina in vivo. Se sabe que la breve exposición del ojo a luz intensa ("fotoblanqueo" del pigmento visual o simplemente "blanqueo") foto-isomeriza casi la totalidad de 11-*cis*-retinal en la retina. La recuperación de 11-*cis*-retinal luego del blanqueo se puede utilizar para estimar la actividad de isomerasa *in vivo*. La recuperación retardada, representada mediante inferiores niveles de 11-cis-retinal oxima, indica la inhibición de la reacción de isomerización. Los procedimientos se llevaron a cabo esencialmente según se describe por Golczak et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS* 102:8162-67 (2005). Véase 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. ESTADOS UNIDOS*, 14609-13 (1998); Radu, et al., *Proc Natl Acad Sci ESTADOS UNIDOS* 101: 5928-33 (2004).

Se suministró a ratones macho de seis semanas (albino) CD-1 adaptados a la oscuridad mediante sonda gástrica por vía oral compuesto (0,03 – 3 mg/kg) disuelto en 100 µl de aceite de maíz que contenía 10% etanol (5-8 animales por grupo). Se suministró a los ratones mediante sonda gástrica por vía oral los diversos compuestos de derivados de aminas descriptos en la presente. Luego de 1-48 horas en la oscuridad, los ratones se expusieron a un fotoblanqueo de 5.000 lux de luz blanca durante 10 minutos. Se dejó que los ratones se recuperaran 2 horas en la oscuridad. Luego los animales se sacrificaron mediante inhalación de dióxido decarbono. Se extrajeron los retinoides del ojo y se evaluó la regeneración de 11-*cis*-retinal en los diversos intervalos temporales.

Extracción de Retinoides del Ojo

Todas las etapas se llevaron a cabo en la oscuridad con una mínima iluminación de luz roja (luces de cuarto oscuro de baja luz y linternas con filtro rojo para la iluminación a un sitio según fue necesario) (*véase, por ejemplo,* Maeda *et al.*, J. *Neurochem* 85:944-956, 2003; Van Hooser *et al.*, *J Biol Chem* 277:19173-82, 2002). Luego de que los ratones se sacrificaron, los ojos se retiraron inmediantemente y se colocaron en nitrógeno líquido para el almacenamiento.

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 dividieron en pequeñas porciones con tijeras iris pequeñas y luego se homogeneizaron por completo a 30000 rpm con una homogeneizadora mecánica (Polytron PT 1300 D) en el tubo hasta que no permaneció tejido visible. Se agregó a cada tubo 500 µL de metanol y 500 µL de heptano. Los tubos se adosaron a un vórtice de modo que los contenidos se mezclaron exhaustivamente durante 15 minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó de la fase acuosa mediante centrifugación durante 10 min a 13K rpm, 4°C. Se retiraron 240 µL de la solución de la capa superior (fase orgánica) y se transfirieron a insertos de vidrio de 300 µl limpios en viales de HPLC utilizando una pipeta de vidrio y los viales se se plegaron para cerrarse fuertemente.

Las muestras se analizaron en un sistema de HPLC Agilent 1100 con columna de fase normal: SILICA (Beckman Coutlier, dp 5 µm, 4,6 mM x 250 mM). El método de ejecución tiene una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; los componentes del solvente son 15% solvent 1 (1% isopropanol en acetato de etilo), y 85% solvent 2 (100% hexanos). El volumen de carga para cada muestra es de 100 µl; la longitud de onda de detección es de 360 nm. Se calculó el área bajo la curva para 11-cis retinal oxima mediante el software Agilent Chemstation y se registró manualmente. El procesamiento de los datos se llevó a cabo utilizando el software Prizm.

Los ratones de control positivo (a los que no se les administró compuesto) se sacrificaron cuando se encontraban completamente adaptados a la oscuridad y se analizaron los retinoides del ojo. Los ratones de control con luz (con blanqueo) (a los que no se les administró compuesto) se sacrificaron y se aislaron los retinoides y se analizaron inmediatamente luego del tratamiento con luz. Como ejemplo, la actividad inhibidora de la isomerasa del compuesto del Ejemplo 3 (Compuesto 3) se presenta en la Figura 1. Se suministró a los animals mediante sonda gástrica por vía oral 1 mg/kg de compuesto, luego "se foto-blanquearon" (5000 Lux de luz blanca durante 10 minutos) a las 4, 24 y 48 horas posteriores a la dosificación, y se regresaron a la oscuridad para permitir la recuperación del contenido de 11-*cis*-retinal de los ojos. Los ratones se sacrificaron 2 horas después del blanqueo, los ojos se enuclearon, y el contenido de retinoide se analizó mediante HPLC. Los resultados se presentan en la Figura 1.

Se llevó a cabo un estudio de inhibición de isomerasa *in vivo* de respuesta a la dosis con diversos de los compuestos de derivados de amina descriptos en la presente. Se suministró a ratones macho de seis semanas (albino) CD-1 adaptados a la oscuridad mediante sonda gástrica por vía oral 0,03, 0,1, 0,3, 1 y 3 mg/kg de compuesto en agua estéril como solución, y se fotoblanquearon 4 horas después de la dosificación. Se dejó que los ratones se recuperaran 2 horas en la oscuridad. Luego los animales se sacrificaron mediante inhalación de dióxido decarbono. Se extrajeron los retinoides del ojo y se evaluó la regeneración de 11-*cis*-retinal en los diversos intervalos temporales. El análisis de retinoides se llevó a cabo según se describió precedentemente. Los ratones de control con oscuridad solamente se trataron con vehículo, se sacrificaron cuando se encontraban adaptados por completo a la oscuridad sin tratamiento con luz, y se analizaron. Como ejemplo, la inhibición dependiente de la dosis de la recuperación de 11-cis retinal (oxima) a las 4 horas posteriores a la dosificación del compuesto del

Ejemplo 19 (Compuesto 19) se presenta en la Figura 2. La Figura 2A muestra la inhibición dependiente de la dosis de la actividad de isomerasa y la Figura 2B muestra la respuesta a la dosis (dosis log, mg/kg) en la cual los datos están normalizados a la inhibición porcentual de la actividad de isomerasa. Se incluyeron cuatro animales en cada grupo de tratamiento. Las barras de error corresponden al error standard. La inhibición de la recuperación estaba relacionada con la dosis, estimándose la DE_{50} (dosis de compuesto que proporciona el 50% de inhibición de la recuperación de 11-cis retinal (oxima)) en 0,651 mg/kg. La DE_{50} estimada de los compuestos de los Ejemplos 3, 29, 15 y 19 (Compuestos 3, 29, 15 y 19) se presenta en la Tabla 7A.

TABLA 7A

DATOS DE INHIBICIÓN IN VIVO

Compuesto	DE50 (mg/kg)
3	2
29	4
15	2
19	0,65

Se llevó a cabo un estudio de dosis única de los diversos compuestos descriptos en la presente, a una dosificación oral de 1 mg/kg y en algunos casos también de 5 mg/kg, con fotoblanqueo a las 4 y 24 horas posteriores a la dosificación. Los experimentos también se llevaron a cabo en ratones macho CD1. Los resultados se analizaron mediante HPLC. Los resultados del % de inhibición se presentan en la Tabla 7B.

TABLA 7B

DATOS DE INHIBICIÓN IN VIVO

Ejemplo No.	% de Inhibición 1 mg/kg		% de Inhibición 5 mg/kg	
	4 h	24 h		4 h
3	36	13	95	0
7	23	12		
9	12	6		
10	9	1		
11	0	0		
12	27	12		
16	6	0		
17	84	0		
20	0	2		
27	6	29		
29	0	0	62	0
35	0			
59	14			
71	67			
70	100			
85	70			
90	84			
99	22			
100	9			
109	79			

110	61			
113	87			
134	6			
140	87			
157	0			
164	0			
187	9			

EJEMPLO 190

PREPARACIÓN DE UN SISTEMA DE CULTIVO CELULAR NEURONAL RETINIANO

Este ejemplo describe métodos para la preparación de un cultivo a largo plazo de células neuronales retinales. Todos los compuestos y reactivos se pueden obtener de Sigma Aldrich Chemical Corporation (St. Louis, MO) o de otros proveedores adecuados.

Cultivo Celular Neuronal Retiniano

Se obtienen ojos de porcinos de Kapowsin Meats, Inc. (Graham, WA). Los ojos se enuclean, y se separan de la órbita los músculos y tejidos. Los ojos se cortan en mitades a lo largo de su línea ecuatorial y la retina neural se disecciona de la parte anterior del ojo en solución buffer salina, de acuerdo con métodos standard conocidos en la técnica. Brevemente, la retina, el cuerpo ciliar, y el vítreo se separan mediante disección de la mitad anterior del ojo en una parte, y la retina se desprende suavemente del vítreo claro. Cda retina se disocia con papaína (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ), seguido por la inactivación con suero bovino fetal (FBS) y la adición de 134 unidades Kunitz/ml de DNasel. Las células disociadas enzimáticamente se trituraran y se recogen mediante centrifugación, se resuspenden en medio de Eagle modificado por

Dulbecco(DMEM)/medio F12 (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) que contiene 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 Hepes, y aproximadamente 10% FBS. Las células retinianas primarias disociadas se colocan en placas sobre cubiertas de vidrio recubiertas con Poli-D-lisina- y Matrigel- (BD, Franklin Lakes, NJ) que se encuentran ubicadas placas de cultivo celular de 24 pocillos (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Las células se mantienen en cultivo durante 5 días hasta un mes en 0,5 ml de medios (como precedentemente, excepto con solamente 1% FBS) a 37ºC y 5% CO_2,

Análisis de Inmunocitoquímica

Las células neuronales retinianas se cultivan durante aproximadamente 1, 3, 6, y 8 semanas, y las células se analizan mediante inmunohistoquímica en cada punto temporal. El análisis de inmunocitoquímica se lleva a cabo de acuerdo con métodos standard conocidos en la técnica. Los fotorreceptores de rod se identifican mediante el marcado con un anticuerpo específico de rodopsina (monoclonal de ratón, diluido aproximadamente 1:500; Chemicon, Temecula, CA). Se utiliza un anticuerpo a neurofilamento de peso medio (NFM policlonal de conejo, diluido aproximadamente 1:10.000, Chemicon) para identificar las células del ganglio; se utiliza un anticuerpo a β3-tubulina (G7121 monoclonal de ratón, diluido aproximadamente 1:1000, Promega, Madison, WI) para generalmente identificar interneuronas y células del ganglio, y se utilizan anticuerpos a calbindina (AB1778 policlonal de conejo, diluido aproximadamente 1:250, Chemicon) y calretinina (AB5054 policlonal de conejo, diluido aproximadamente 1:5000, Chemicon) para identificar subpoblaciones de calbindina- y calretinina-

que expresan interneuronas en la capa nuclear interna. Brevemente, los cultivos celulares retinianos se acondicionan con 4% paraformaldehído (Polysciences, Inc, Warrington, PA) y/o etanol, se enjuagan en buffer fosfato salino de Dulbecco (DPBS), y se incuban con anticuerpo primario durante aproximadamente 1 hora a 37°C. Luego las células 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 enjuagan con DPBS. Los núcleos se tiñen con 4',6–diamidino–2–fenilindol (DAPI, Molecular Probes), y los cultivos se enjuagan con DPBS antes de retirar las cubiertas de vidrio y de montarlas con Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, AL) sobre láminas de vidrio para la observación y el análisis.

La supervivencia de las neuronas retinianas maduras luego de tiempos variables en cultivo se indica a través de los análisis histoquímicos. Las células fotorreceptoras se identifican utilizando un anticuerpo de rodopsina; las células del ganglio se identifican utilizando un anticuerpo NFM; y las células horizontales y amacrinas se identifican mediante tinción con un anticuerpo específico para la calretinina.

Los cultivos se analizan mediante el recuento de fotorreceptores marcados con rodopsina y células del ganglio marcadas con NFM utilizando un microscopio Olympus IX81 o CZX41 (Olympus, Tokio, Japón). Se cuentan aproximadamente veinte campos visuales por cubierta con una lente objetivo 20x. Se analizan al menos cinco cubiertas a través de este método para cada condición en cada experimento. Se cuentan las células que no se encuentran expuestas a ningún estresor, y las células expuestas a un estresor son normalizadas hasta el número 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 retinianas maduras.

EJEMPLO 191

EFECTO DE LOS COMPUESTOS DE DERIVADOS DE AMINA EN LA SUPERVIVENCIA DE LAS CÉLULAS RETINIANAS

Este Ejemplo describe la utilización del sistema de cultivo de células retinianas maduras que comprende un estresor celular para determinar los efectos de un compuesto de derivado de amina en la viabilidad de las células retinianas.

Se preparan cultivos de células retinianas según se describió en el Ejemplo 190, se adiciona A2E como un estresor celular retiniano. Luego de cultivar las células durante aproximadamente 1 semana, se aplica un estrés químico, A2E. Se diluye A2E en etanol y se adiciona a los cultivos de células retinianas a una concentración de aproximadamente 0, 10 μM, 20 μM, y 40 μM. Los cultivos se tratan durante aproximadamente 24 y 48 horas. Se obtiene A2E del Dr. Koji Nakanishi (Universidad de Columbia, Ciudad de Nueva York, NY) o se sintetiza de acuerdo con el método de Parish et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOSA* 95:14602-13 (1998)). Luego se adiciona al cultivo un compuesto de derivado de amina. Se adiciona un compuesto de derivado de amina a los otros cultivos de células retinianas, antes de la aplicación del estresor o se adiciona en el mismo momento en que se agrega A2E al cultivo de células retinianas. Los cultivos se mantienee en incubadoras de cultivo tisular mientras dura el estrés a 37°C y 5% CO_2. Luego las células se analizan mediante inmunocitoquímica según se describió en el Ejemplo 190.

Análisis de Apoptosis

Se preparan cultivos de células retinianas según se describió en el Ejemplo 190 y se cultivan durante aproximadamente 2 semanas y luego se exponen a un estrés de luz blanca a aproximadamente 6000 lux durante aproximadamente 24

horas seguido por aproximadamente un período de descanso de 13 horas. Se construyó un dispositivo para suministrar de modo uniforme luz de longitudes de onda especificadas a pocillos especificados de las placas de 24 pocillos. El dispositivo contiene una bombita blanca fría fluorescente (GE P/N FC12T9/CW) conectada a un suministro de corriente AC. La bombita se monta dentro de una incubadora de cultivo tisular standard. Mientras tanto se aplica un estrés de luz mediante la colocación de las placas de células directamente debajo de la bombita fluorescente. Los niveles de CO_2 se mantienen a aproximadamente 5%, y la temperatura en la placa celular se mantiene a 37°C. La temperatura se monitorea mediante la utilización de termocuplas delgadas. Las intensidades de luz para todos los dispositivos se miden y se regulan utilizando un medidor de luz de Extech Instruments Corporation (P/N 401025; Waltham, MA). Se adiciona a los pocillos de las placas de cultivo cualquier compuesto de derivado de amina antes de la exposición de las células a la luz blanca y se adiciona a los otros pocillos de los cultivos después de la exposición a la luz blanca. Para evaluar la apoptosis, se lleva a cabo TUNEL según se describe en la presente.

El análisis de apoptosis también se lleva a cabo luego de la exposición de las células retinianas a luz azul. Los cultivos de células retinianas se cultivan según se describió en el Ejemplo 190. Después de cultivar las células durante aproximadamente 1 semana, se aplica un estrés de luz azul. La luz azul se suministra mediante una fuente de luz construida a medida, que consiste de dos arreglos de 24 (4X6) diodos de emisión de luz azul (Sunbrite LED P/N SSP-01TWB7UWB12), diseñados de modo tal que cada LED se registra para un único pocillo de una placa descartable de 24 pocillos. El primer arreglo se coloca en la parte superior de una placa de 24 pocillos llena de células, mientras que el segundo se coloca debajo de la placa de células, lo que permite que ambos arreglos proporcionen un estrés de luz a la placa de células de modo simultáneo.

El aparato completo se coloca dentro de una incubadora de cultivo tisular standard. Los niveles de CO_2 se mantienen a aproximadamente 5%, y la temperatura en la placa celular se mantiene a aproximadamente 37°C. La temperatura se monitorea con termocuplas delgadas. La corriente para cada LED se controla individualmente a través de un potenciómetro separado, lo cual permite una salida de luz uniforme para todos los LEDs. Las placas celulares se exponen a aproximadamente 2000 lux de un estrés de luz azul ya sea durante aproximadamente 2 horas o 48 horas, seguido por un período de descanso de aproximadamente 14 horas. Un compuesto de derivado de amina se adiciona a los pocillos de las placas de cultivo antes de la exposición de las células a la luz azul y se adiciona a los otros pocillos de los cultivos después de la exposición a la luz azul. Para evaluar la apoptosis, se lleva a cabo TUNEL según se describe en la presente.

Para evaluar la apoptosis, se lleva a cabo TUNEL de acuerdo con métodos standard que s epractican en la técnica y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, los cultivos de células retinianas se acondicionan primero con 4% paraformaldehído y luego etanol, y después se enjuagan en DPBS. Las células acondicionadas se incuban con enzima TdT (concentración final de 0,2 unidades/μl) en buffer de reacción (Fermentas, Hanover, MD) combinado con Chroma-Tide Alexa568-5-dUTP (concentración final de 0,1 μM) (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. Luego las células 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 retirar las cubiertas de vidrio y de montarlas con Fluoromount-G sobre láminas de vidrio para la observación y el análisis.

Los cultivos se analizan mediante el recuento de núcleos marcados con TUNEL utilizando un microscopio Olympus IX81 o CZX41 (Olympus, Tokio, Japón). Se cuentan veinte campos visuales por cubierta con una lente objetivo 20x. Se analizan seis cubiertas a través de este método para cada condición. Se cuentan las células que no se encuentran expuestas a un compuesto de derivado de amina, y las células expuestas al anticuerpo son normalizadas hasta el número de células en el control. Los datos se analizan utilizando el Ensayo de la *t* del estudiante no apareado. Se espera que los compuestos de derivados de amina reduzcan la apoptosis inducida por A2E y la muerte celular en los cultivos de células retinianas en una manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo.

EJEMPLO 192

MODELO DE RATÓN CON LUZ IN VIVO

Este Ejemplo describe el efecto de un compuesto de derivado de amina en un modelo de ratón con daño por la luz *in vivo*.

La exposición del ojo a una luz blanca intensa puede provocar un foto-daño a la retina. La extensión del daño luego del tratamiento con luz se puede evaluar a través de la medición del contenido de fragmento de ADN asociado con histona citoplasmático (mono- y oligonucleosomas) en el ojo (*véase, por ejemplo,* Wenzel et al., *Prog. Retin. Eye Res.* 24:275-306 (2005)).

Se suministra a ratones adaptados a la oscuridad (for ejemplo, Balb/c machos (albino, grupo de 10)) mediante sonda gástrica los compuestos de derivados de amina de la presente descripción en diversas dosis (aproximadamente 0,01 – 25 mg/kg) o se les administra solamente vehículo. Aproximadamente seis horas después de la dosificación, los animales se someten a un tratamiento con luz (aproximadamente 8.000 lux de luz blanca durante

aproximadamente 1 hora). Los ratones se sacrifican luego de aproximadamente 40 horas de recuperación en la oscuridad, y se diseccionan las retinas. Se lleva a cabo un ensayo ELUSA de detección de muerte celular de acuerdo con las instrucciones del fabricante (tal como ROCHE APPLIED SCIENCE, Cell Death Detection ELISA plus Kit). Se miden los contenidos de ADN fragmentado en las retinas para estimar la actividad de protección retiniana de los compuestos. Se espera que los compuestos de la presente descripción atenúen o inhiban el foto-daño a la retina.

EJEMPLO 193

ESTUDIO ELECTRORETINOGRÁFICO (ERG)

Este ejemplo describe la determinación del efecto de un compuesto de derivado de amina que constituye un modulador del ciclo visual en la magnitud de la respuesta a ERG en los ojos de los ratones después de la dosificación oral de los animales con el compuesto. Se determina el nivel de la respuesta a ERG en los ojos luego de administrar el compuesto a los animales (for ejemplo aproximadamente a las 18 y 66 horas posteriores a la administración).

Tres grupos de ratones de aproximadamente nueve semanas de edad (aproximadamente 19-25 gramos), de ambos géneros (cepa C5 7BL/6, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se alojan a temperatura ambiente, 22,22 $\pm$ -15,55°C (72 $\pm$ 4°F), y humedad relativa de aproximadamente 25%. Los animales se alojan en un medioambiente con un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad, tienen acceso libre al alimento y a beber agua y se examinan en cuanto a su salud en general y a su bienestar antes de su utilización y durante el estudio. Se determinan los pesos corporales para una muestra representativa de los ratones antes del inicio de la dosificación. El peso promedio determinado a partir de este muestreo se utiliza para establecer la dosis para todos los ratones en el estudio.

Cada compuesto de ensayo se disuelve en el solvente de control (EtOH), y se diluye aproximadamente 1:10 (90 ml/900 ml) en el aceite apropiado (por ejemplo aceite de maíz (Crisco Pure Corn Oil, J.M. Smucker Company, Orrville, OH)) hasta la dosis deseada (mg/kg) en el volumen deseado (aproximadamente 0,1 mL/animal). El vehículo de control es etanol:oil (aproximadamente 1:10 (0,9 ml/9 ml)). En la Tabla 8 se describe un ejemplo de denominaciones de tratamientos y asignaciones a animales.

TABLA 8

Grupo	**Vía**	**Tratamiento**	**Dosis** (mg/kg)	**Animales**
Ensayo	oral	Compuesto derivado de amina	(~0,01 – 25 mg/kg)	>4
Control	oral	Vehículo	Ninguna	>4

Los animales se dosifican una vez mediante sonda gástrica por vía oral, con los compuestos de ensayo o control con vehículo asignados durante el ciclo de luz (entre aproximadamente 30 min y aproximadamente 3 horas 30 min después del comienzo del ciclo de luz). El volumen de la dosis administrada usualmente no excede de aproximadamente 10 mL/kg.

Los registros de ERG se llevan a cabo en los estados de adaptados a la oscuridad y, posteriormente (durante el curso del mismo experimento), de adaptados a la luz. Para la respuesta de los adaptados a la oscuridad, los animales se alojan en un medioambiente adaptado con oscuridad durante al menos aproximadamente 1 hora antes del registro, comenzando al menos aproximadamente a los 30 minutos posteriores al inicio del ciclo de luz.

Aproximadamente a las dieciocho y aproximadamente a las sesenta y seis horas posteriores a la dosificación, los ratones son anestesiados con una mezcla de Ketamina y Xilazina (100 mg/kg y 20 mg/kg, respectivamente) y se colocan sobre una almohadilla térmica para mantener la temperatura del núcleo corporal estable durante el curso del experimento. Las pupilas se dilatan colocando una gota de aproximadamente 5 microlitros de solución midriática (tropicamida 0,5%) en el ojo registrado. Se coloca sobre la córnea un electrodo de lente de contacto monopolar para córnea de ratón (Mayo Corporation, Inazawa, Aichi, Japón), y se coloca un electrodo de aguja de bajo perfil de referencia subcutánea de 12 mm (Grass Telefactor, W Warwick, RI) en el medio del ojo. Se coloca un electrodo de aguja ground en la cola. Se obtiene la recolección de los datos utilizando un sistema de registro de ERG Espion E^2 (Diagnosys LLC, Littleton, MA) con un estimulador Color Dome Ganzfeld. Se determina la función de respuesta a la intensidad adaptada a la oscuridad completa siguiendo un breve estímulo de destello blanco de aproximadamente 14 intensidades con un rango desde aproximadamente 0,0001 cd.s/m^2 hasta aproximadamente 333 cd.s/m^2. Posteriormente, se determina la función de respuesta a la intensidad adaptada a la luz completa siguiendo un breve estímulo de destello blanco de aproximadamente 9 intensidades con un rango desde aproximadamente 0,33 cd.s/m^2 hasta aproximadamente 333 cd.s/m^2. El análisis de las respuestas obtenidas se lleva a cabo fuera de línea. La determinación de la función de respuesta a la intensidad se realiza mediante la adaptación de una función sigmoide a los datos (Naka KI, Rushton WA, 1966; Naka KI, Rushton WA, 1967). Se espera que los compuestos de derivados de amina de la presente descripción depriman o supriman las respuestas a ERG adaptada a la oscuridad (medidas a aproximadamente 0,01 cd.s/m^2) mientras que afecten mínimamente los valores de $V_{máx}$ fotópicos, adaptados a la luz cuando se comparan con los compuestos de

control.

EJEMPLO 194

EFECTO DE UN COMPUESTO DE DERIVADO DE AMINA EN LA REDUCCIÓN DE FLUORÓFOROS DE LIPOFUSCINA

Este ejemplo describe la evaluación de la capácidoad de un compuesto de derivado de amina para reducir el nivel de fluoróforos de lipofuscina, N–retiniliden–N-retiniletanolamina (A2E) y bis-retinoide existentes en la retina de los ratones así como tambiñen la prevención de la formación de fluoróforos de lipofuscina y A2E. A2E es el principal fluoróforo de lipofuscina tóxica en los tejidos oculares.

Los ojos de ratones mutantes abca4-null (abca4 -/-) (*véase, por ejemplo,* Weng et al., *Cell* 98:13-23 (1999) tienenn una incrementada acumulación de fluoróforos de lipofuscina, tales como A2E (*véase, por ejemplo,* Karan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS* 102:4164-69 (2005)). Se administran los compuestos (aproximadamente 1 mg/kg) o vehículo diariamente durante aproximadamente tres meses mediante sonda gástrica oral a ratones abca4$^{-/-}$ mice que tienen aproximadamente 2 meses de edad. Los ratones se sacrifican luego de aproximadamente tres meses de tratamiento. Se extraen las retinas y el RPE para los análisis de A2E.

Se lleva acabo un experimento similar con ratones balb/c envejecidos (de aproximadamente 10 meses de edad). Los ratones del ensayo se tratan con aproximadamente 1 mg/kg/día de los compuestos durante aproximadamente tres meses y los ratones de control se tratan con vehículo.

Brevemente, bajo una luz roja tenue, se recoge cada par de globos oculares, se homogenizan en una mezcla de buffer PBS y metanol y la A2E se

extrae en cloroformo. Las muestras se secan y se reconstituyen en una mezcla de agua/acetonitrilo para el análisis de HPLC. La cantidad de A2E presente se determina a través de la comparación del área bajo la curva (AUC) del pico de A2E en la muestra con una concentración de A2E/curva AUC para una medición de referencia de A2E standard a 440 nm.

Se espera que los niveles de A2E se reduzcan luego del tratamiento con uno o más compuestos de derivados de amina descriptos en la presente.

EJEMPLO 195

EFECTO DE UN COMPUESTO DE DERIVADO DE AMINA EN LA ACTIVIDAD DEL RECEPTOR NUCLEAR RETINOIDE

La actividad del receptor nuclear retinoide está asociada con la transducción de las señales retinoides fisiológicas, farmacológicas, y toxicológicas no visuales que afectan el crecimiento, desarrollo, diferenciación, y homeostasis de tejidos y órganos.

El efecto de uno o más compuestos de derivados de amina descriptos en la presente y el efecto de un agonista del receptor de ácido retinoico (RAR) (ácido *E*–4–[2–(5,6,7,8–tetrahidro–5,5,8,8–tetrametil–2–naftilenil)–1–propenil]benzoicoo) (TTNPB), y de ácido all-trans-retinoico (at-RA), el cual es un agonista del receptor X retinoide (RXR) y RAR, se estudiaron en los receptores RAR y RXR esencialmente según se describe por Achkar et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. ESTADOS UNIDOS* 93:4879-84 (1996)). Como se esperaba varios de los compuestos de la presente descripción (Compuestos de los Ejemplos 7, 12, 20, y 16) evaluados no mostraron efectos significativos en los receptores nucleares retinoides (RAR y RXR). Por el contrario, TTNPB y at-RA activaron los receptores RXR_{α}, RAR_{α}, RAR_{β} y RAR_{γ} como se esperaba (Tabla 9). Los datos representan

los valores de CE50 (nM) calculados ± 95% de Intervalo de Confidencia CI (entre paréntesis) a partir de las curvas de respuesta a la dosis de 7 puntos, según se calcula mediante el software Graph Pad Prism. Cada punto de datos se determinó en triplicado.

Tabla 9

Compuesto	RARα CE_{50} (nM)	RARβ CE_{50} (nM)	RARγ CE_{50} (nM)	RXRα CE_{50} (nM)
TTNPB	10 (,8-13)	0,4 (,2-,7)	0,1 (,05-,1)	ND
at-RA	NA	NA	NA	316 +/- 57
9-cis RA	NA	NA	NA	1,4 (,45-4,2)
Compuesto 7	NA	NA	NA	NA
Compuesto 12	NA	NA	NA	NA
Compuesto 20	NA	NA	NA	NA
Compuesto 16	NA	NA	NA	NA

NA = No activo

Cuando en la presente se utilizan rangos para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, pretende incluirse todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas en la misma.

Las diversas realizaciones descriptas en la presente pueden ser combinadas para proporcionar realizaciones adicionales. Todas las patentes Estadounidenses, publicaciones de solicitudes de patentes Estadounidenses, solicitudes de patentes Estadounidenses, patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras, y publicaciones de no patentes a las que se efectúa referencia en esta memoria descriptiva y/o que se enumeran en la Hoja con Datos de la Solicitud, se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

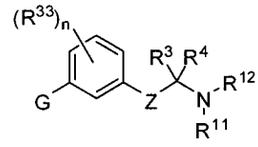
A partir de lo citado anteriormente se apreciará que, aunque en la presente se han descripto realizaciones específicas para propósitos de ilustración, pueden efectuarse diversas modificaciones. Aquéllos expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, mediante la utilización de no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas descriptas en la presente. Se pretende que dichos equivalentes se encuentren comprendidos por las siguientes reivindicaciones. En general, en las siguientes reivindicaciones, no debería interpretarse que los términos utilizados limitan las reivindicaciones a las realizaciones específicas descriptas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, sino que debería interpretarse que incluyen todas las realizaciones posibles conjuntamente con el alcance completo de los equivalentes hacia los cuales se dirigen dichas reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no se encuentran limitadas por la descripción.

Mientras que en la presente se han mostrado y descripto realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para aquéllos expertos en la técnica que dichas realizaciones solamente se proporcionan a modo de ejemplo. A aquéllos expertos en la técnica se le ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios, y sustituciones sin apartarse de la invención. Debería comprenderse que en la práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a las realizaciones de la invención descriptas en la presente. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes se encuentren comprendidos por las mismas.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Un compuesto de fórmula (A), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (A)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

608

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

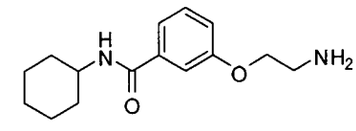
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

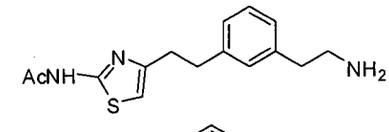
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

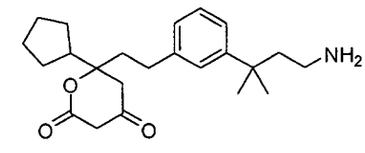
cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34} alquilo, o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



,

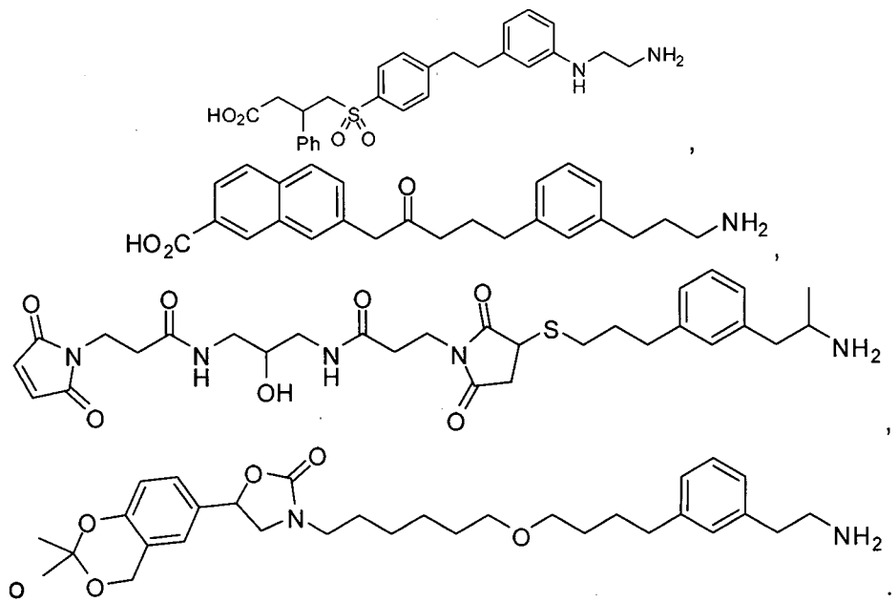


,



,

610



2. El compuesto de la reivindicación 1, 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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

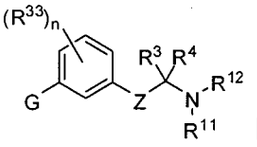
R^6, R^{19}, R^{30}, R^{34} y R^{35} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

3. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura de Fórmula (B)



Fórmula (B)

en donde

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

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde

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

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3, en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

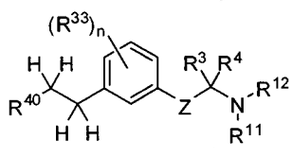
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

7. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene la estructura de Fórmula €



Fórmula (C)

en donde

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

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

615

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{13}; o R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^{19}, –$NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

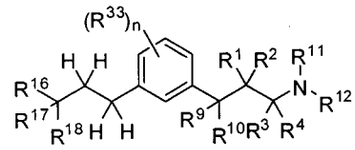
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{22}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, $-OR^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la estructura de Fórmula (D):



Fórmula (D)

en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $-OR^6$ o $-NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

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

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

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

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

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

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

R^{18} se selecciona de a hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde cada uno de R^{3}, R^{4}, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde

R^{1} y R^{2} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o $-OR^{6}$;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, o $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

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

R^{18} se selecciona de a hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

14. El compuesto de la reivindicación 9, en donde R^{11} es hidrógeno y R^{12} es $-C(=O)R^{23}$, en donde R^{23} es alquilo.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o $-OR^6$;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR^{19}$; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo;

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

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

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde

n es 0;

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

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

17. El compuesto de la reivindicación 11, en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5 o –OR^6;

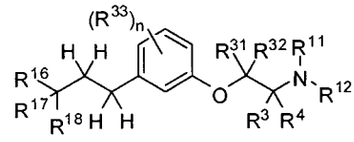
R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo o –OR^{19}; o R^9 y R^{10} juntos forman un oxo;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y

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

18. El compuesto de la reivindicación 8 que tiene la estructura de Fórmula €:



Fórmula €

en donde

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^{23} se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

620

R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

19. El compuesto de la reivindicación 18, en donde n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

21. El compuesto de la reivindicación 20, en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

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

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

22. El compuesto de la reivindicación 21, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

23. El compuesto de la reivindicación 20, en donde R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquiloC_1–C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

24. El compuesto de la reivindicación 20, en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

R^6 y R^{19} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} se selecciona independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y

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

25. El compuesto de la reivindicación 1, en donde

Z es un enlace, –X–C(R^{31})(R^{32})– o –X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–; y

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})–.

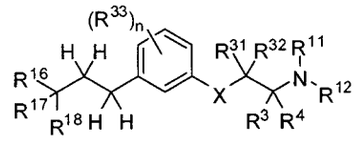
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde

G se selecciona de –C(R^{41})$_2$–C(R^{41})$_2$–R^{40};

R^{40} se selecciona de –C(R^{16})(R^{17})(R^{18}), arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo.

27. El compuesto de la reivindicación 26 que tiene la estructura de Fórmula (F):



Fórmula (F)

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} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –C(=O)R^{23}; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^{23} se selecciona de alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_{13}, halo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

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

622

R^{18} se selecciona de a hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

28. El compuesto de la reivindicación 27, en donde n es 0 y cada R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde

R^{31} y R^{32} son cada uno independientemente hidrógeno o alquiloC_1–C_5;

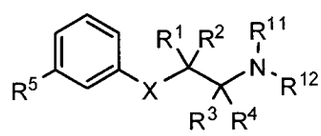
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo; y

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

31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

32. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquiloC_1–C_5; R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente de alquiloC_1–C_{13}; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

33. Un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I)

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

623

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

X es –$C(R^9)(R^{10})$– o –O–;

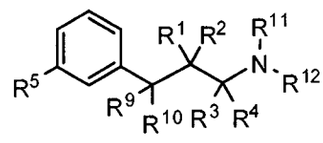
R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^6, –NR^7R^8 o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

34. El compuesto de la reivindicación 33 que tiene una estructura de Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

624

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman un oxo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^6 es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo, carbociclilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^7 y R^8, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^6, –NR^7R^8 o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o –$C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

35. El compuesto de la reivindicación 34, en donde cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

36. El compuesto de la reivindicación 34, en donde cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo.

37. El compuesto de la reivindicación 34, en donde R^5 es alquiloC_5–C_9, aralquilo o carbociclilalquilo.

38. El compuesto de la reivindicación 35, en donde

cada uno de R_1, R_2, R_3 y R_4 es hidrógeno;

cada uno de R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno o $-OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo; y

R_5 es alquiloC_5–C_9.

39. El compuesto de la reivindicación 38, en donde R^5 es alquiloC_5–C_9 sustituido con $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo.

40. El compuesto de la reivindicación 35, en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y

R^5 es aralquilo.

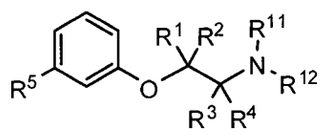
41. El compuesto de la reivindicación 35, en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno;

cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno o $-OR^6$, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo; y

R^5 es carbociclilalquilo.

42. El compuesto de la reivindicación 33 que tiene una estructura de Fórmula (Ib):



Fórmula (Ib)

626

como tautómero o mezcla de tautómeros, o como sal, hidrato, solvato, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en donde:

R^1 y R^2 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^3 y R^4 son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno o alquilo;

R^5 es alquiloC_5–C_{15}, aralquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo o carbociclilalquilo;

R^{11} y R^{12} son cada uno iguales o diferentes, e independientemente hidrógeno, alquilo o $-C(=O)R^{13}$; o

R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y R^{13} es alquilo, alquenilo, arilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo.

43. El compuesto de la reivindicación 42, en donde R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

44. El compuesto de la reivindicación 42, en donde cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno.

45. El compuesto de la reivindicación 42, en donde

cada uno de R^1, R^2, R^3 y R^4 es hidrógeno, y

R^5 es alquiloC_5–C_9, carbociclilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo.

46. El compuesto de la reivindicación 33 seleccionado del grupo que consiste en:

3–(3–pentilfenil)propan–1–amina;

3–(3–hexilfenil)propan–1–amina;

3–(3–(3,3–dimetilbutil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(octan–4–il)fenil)propan–1–amina;

4–(3–(3–aminopropil)fenil)butan–1–ol;

627

6–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–1–ol;

3–(3–(6–metoxihexil)fenil)propan–1–amina;

4–(3–(3–aminopropil)fenetil)heptan–4–ol;

1–(3–(3–aminopropil)fenil)–3–etilpentan–3–ol;

4–(3–(3–aminopropil)fenil)–2–metilbutan–2–ol;

3–(3–(3–aminopropil)fenil)propan–1–ol;

3–(3–(3–metoxipropil)fenil)propan–1–amina;

1–(3–(3–aminopropil)fenil)hexan–3–ol;

4–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)heptan–4–ol;

3–(3–(2,6–dimetilfenetil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–fenetilfenil)propan–1–amina;

3–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–amina;

3–amino–1–(3–(3–fenilpropil)fenil)propan–1–ol;

3–(3–(2–metilfenetil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–(bifenil–3–il)etil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(4–fenilbutil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–(naftalen–2–il)etil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–ciclohexiletil)fenil)propan–1–amina;

3–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–amina;

3–amino–1–(3–(2–ciclopentiletil)fenil)propan–1–ol;

1–(3–(3–aminopropil)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(3–aminopropil)fenetil)cicloheptanol;

1–(3–(3–amino–1–hidroxipropil)fenetil)cicloheptanol;

4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)heptan–4–ol;

1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)ciclohexanol;

1–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)cicloheptanol;

4–(3–(2–aminoetoxi)fenetil)tetrahidro–2H–tiopiran–4–ol;

6–(3–(2–aminoetoxi)fenil)hexan–1–ol;

2–(3–(3–ciclopentilpropil)fenoxi)etanamina;

2–(3–(2–(piridin–3–il)etil)fenoxi)etanamina;

2–(3–(2–(piridin–2–il)etil)fenoxi)etanamina; y

2–(3–(2–(tiofen–2–il)etil)fenoxi)etanamina.

47. El compuesto de la reivindicación 3, en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo.

48. El compuesto de la reivindicación 4, en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo.

49. El compuesto de la reivindicación 47, en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$.

50. El compuesto de la reivindicación 47, en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$.

51. El compuesto de la reivindicación 48, en donde

G se selecciona de $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$.

52. El compuesto de la reivindicación 51, en donde

R^{42} es a hidrógeno o alquiloC_1–C_3; y

R^{40} es arilo o heteroarilo.

53. El compuesto de la reivindicación 51, en donde

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; y

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

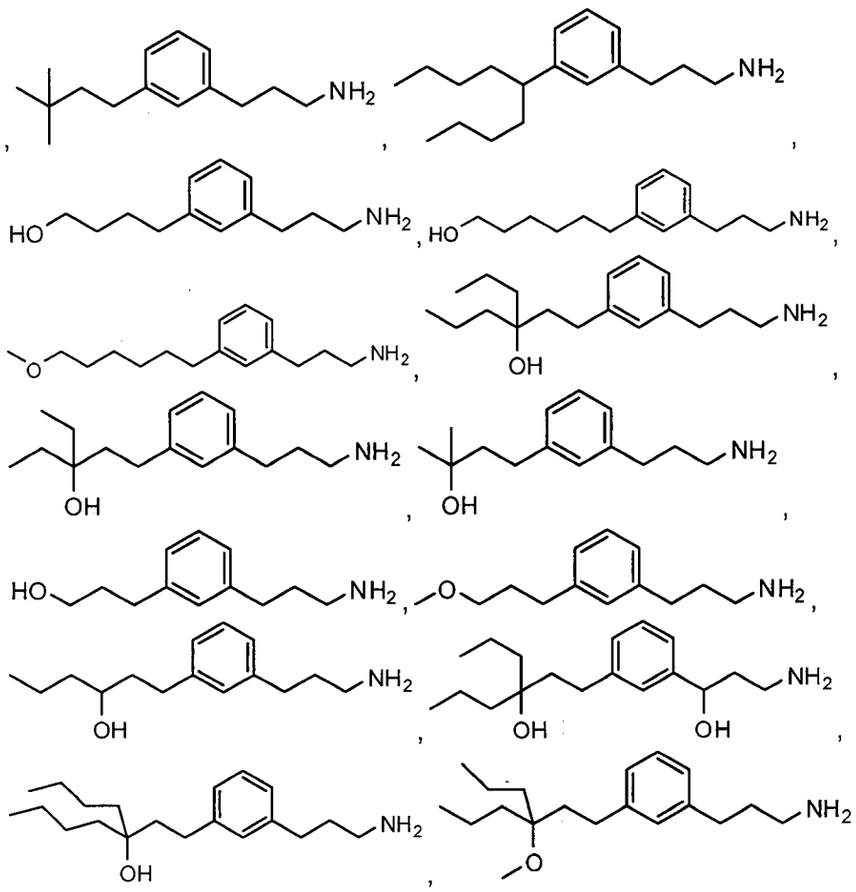
54. El compuesto de la reivindicación 51, en donde

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$;

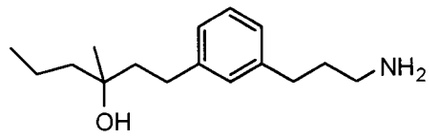
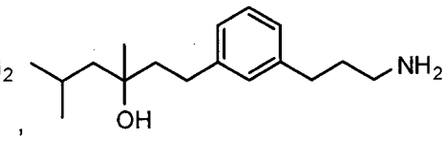
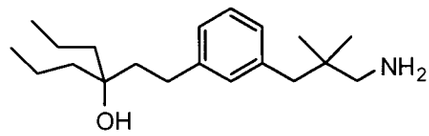
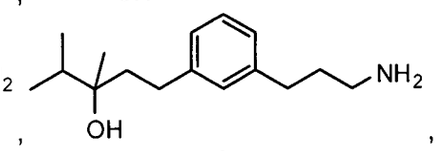
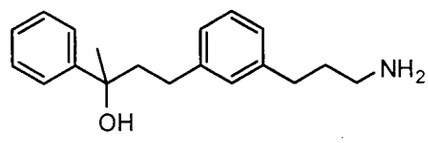
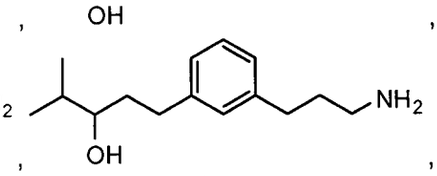
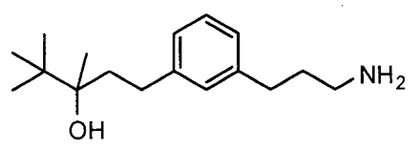
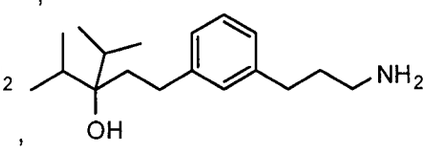
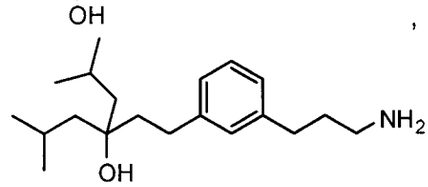
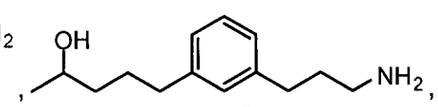
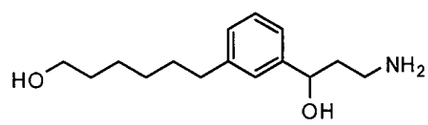
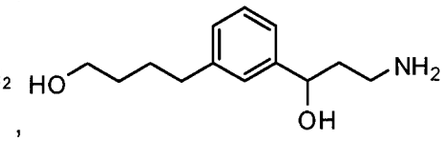
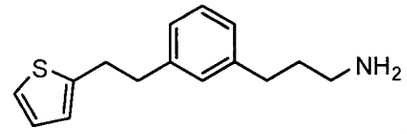
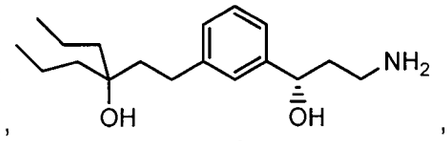
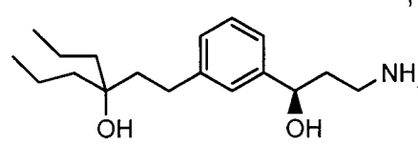
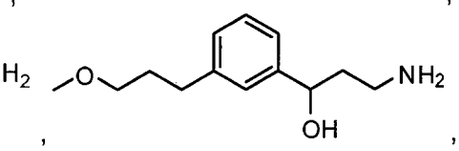
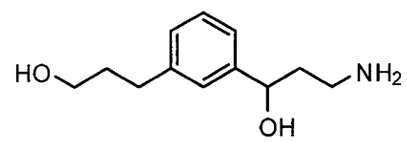
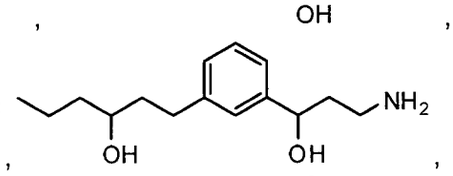
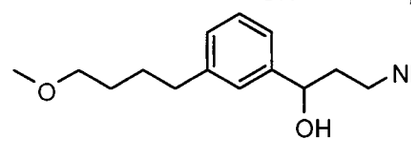
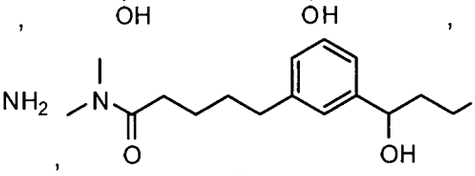
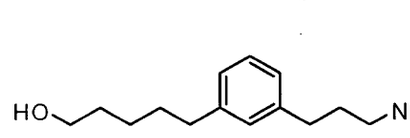
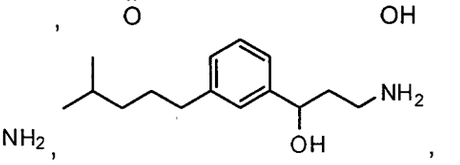
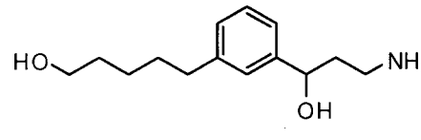
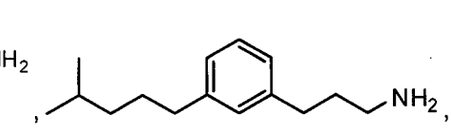
R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos forman, un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

55. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



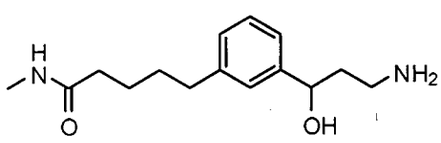
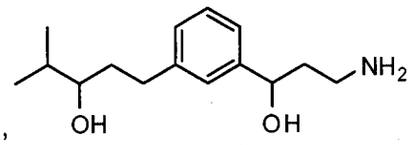
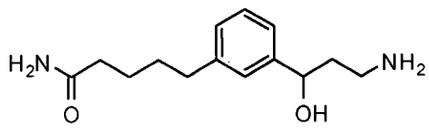
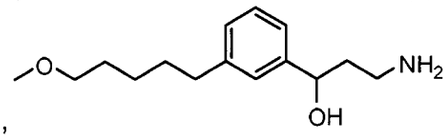
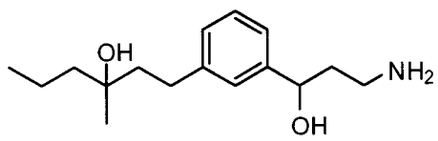
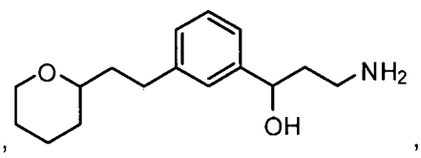
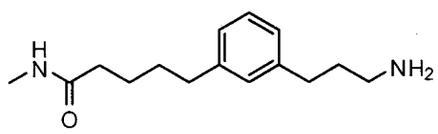
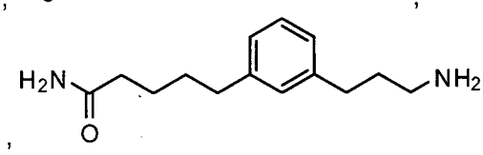
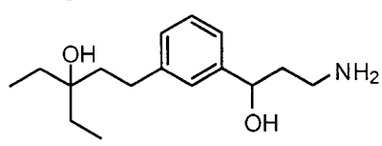
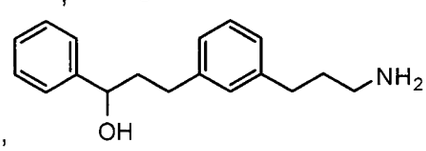
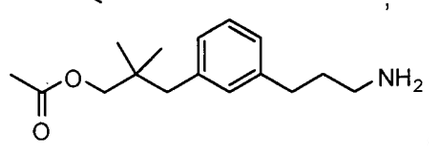
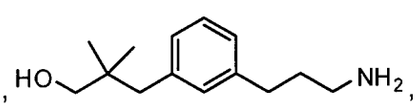
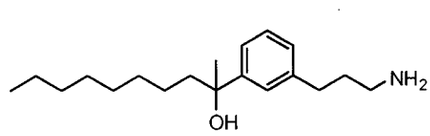
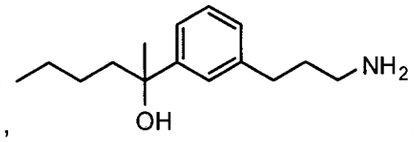
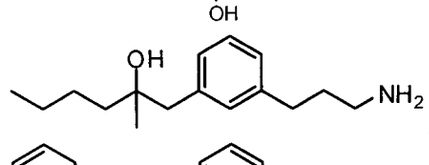
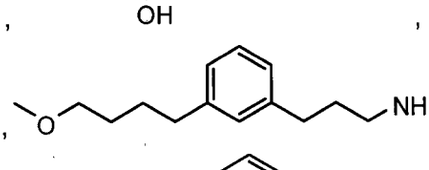
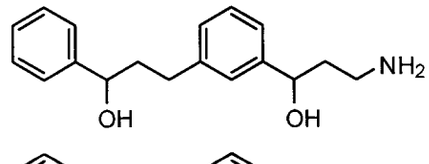
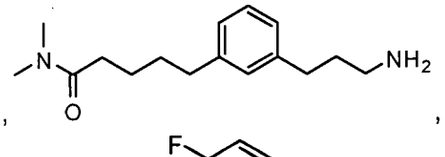
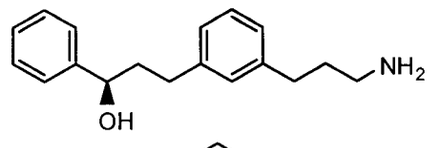
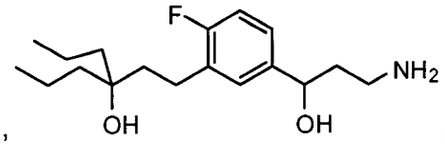
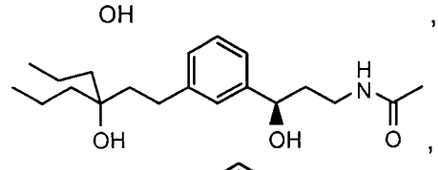
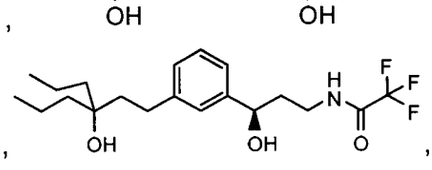
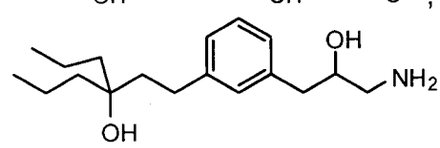
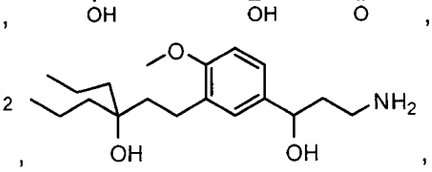
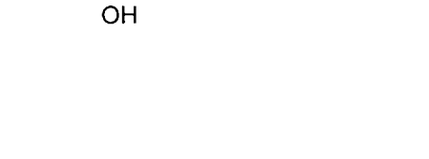
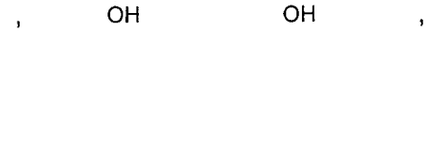
630



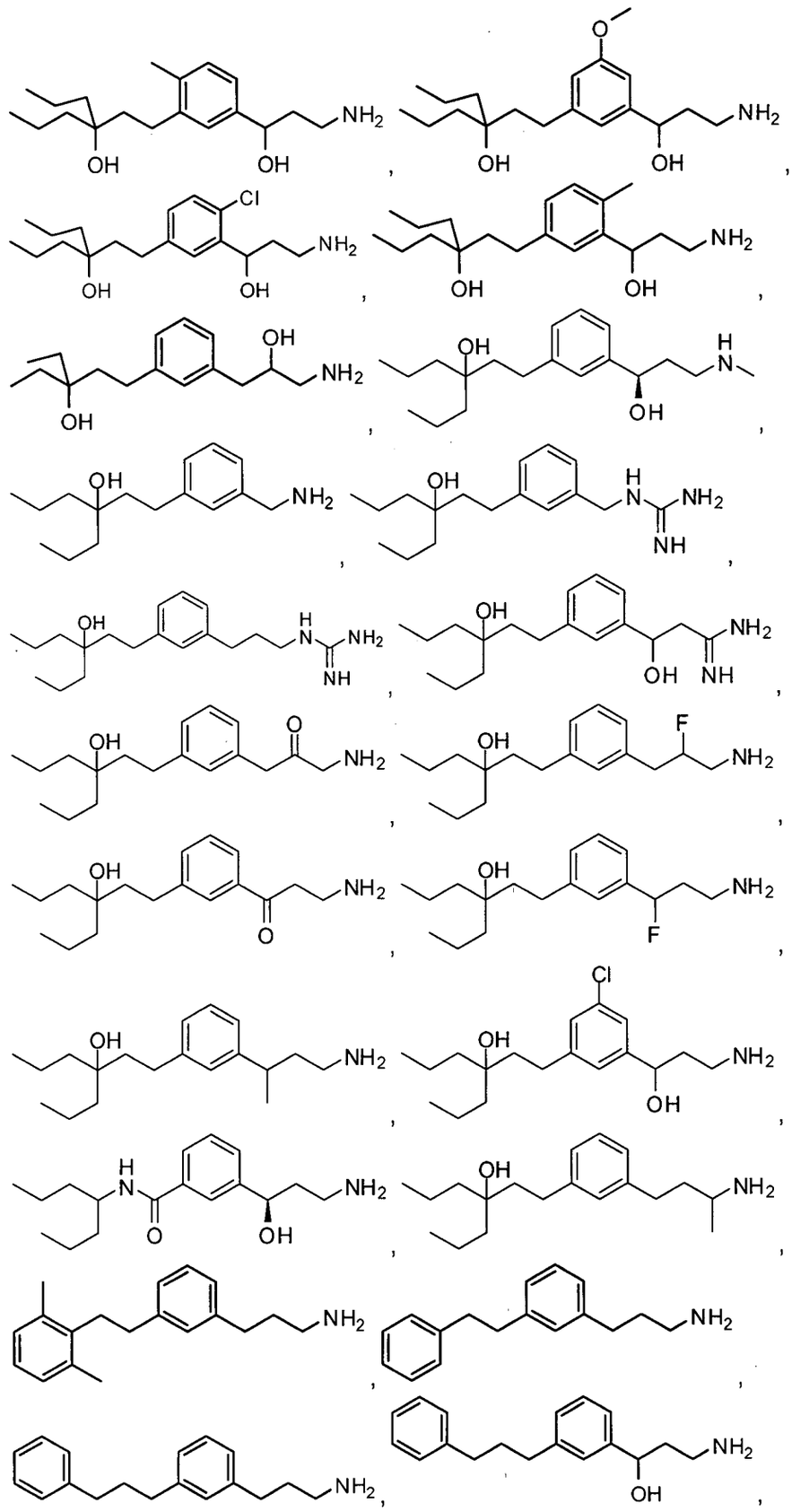


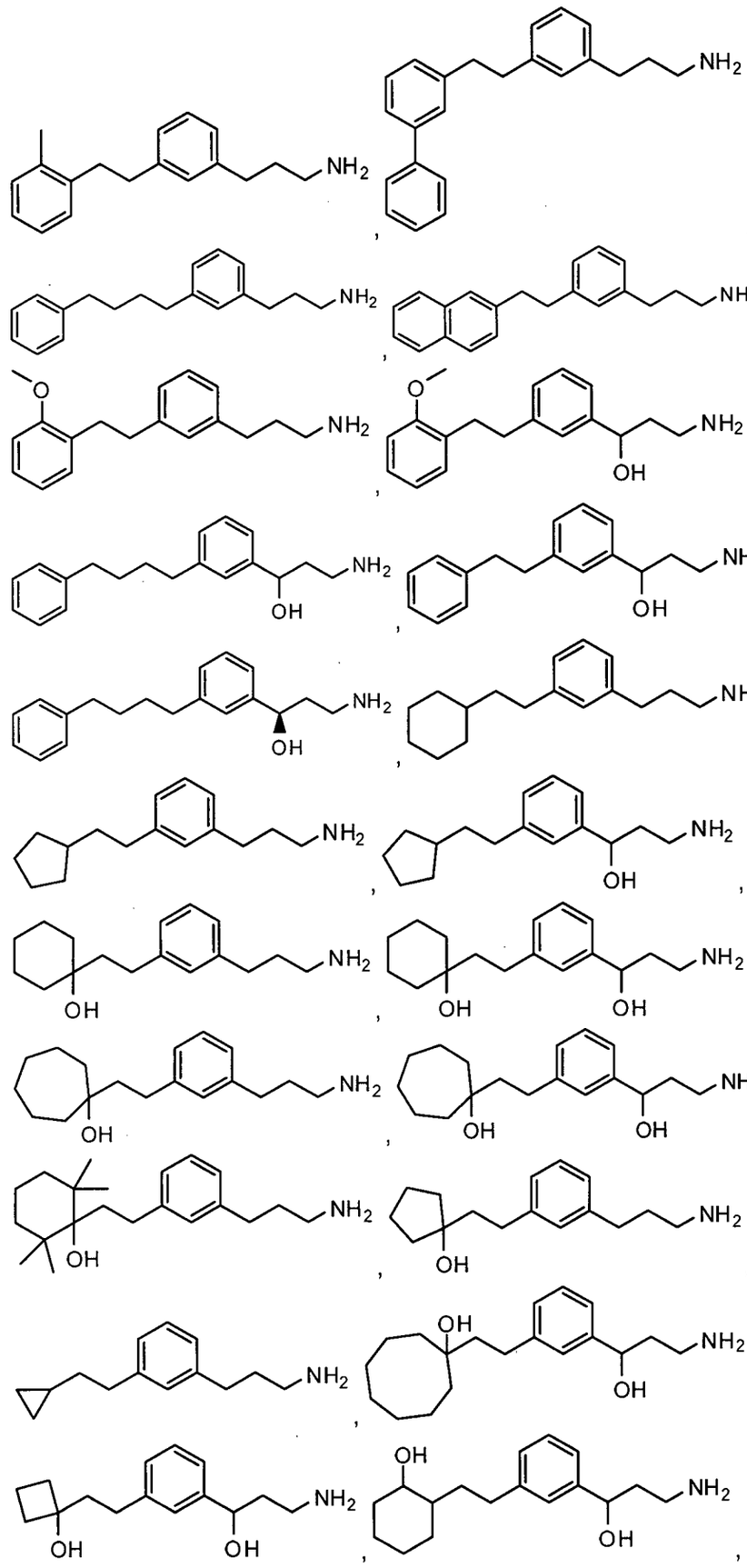
631

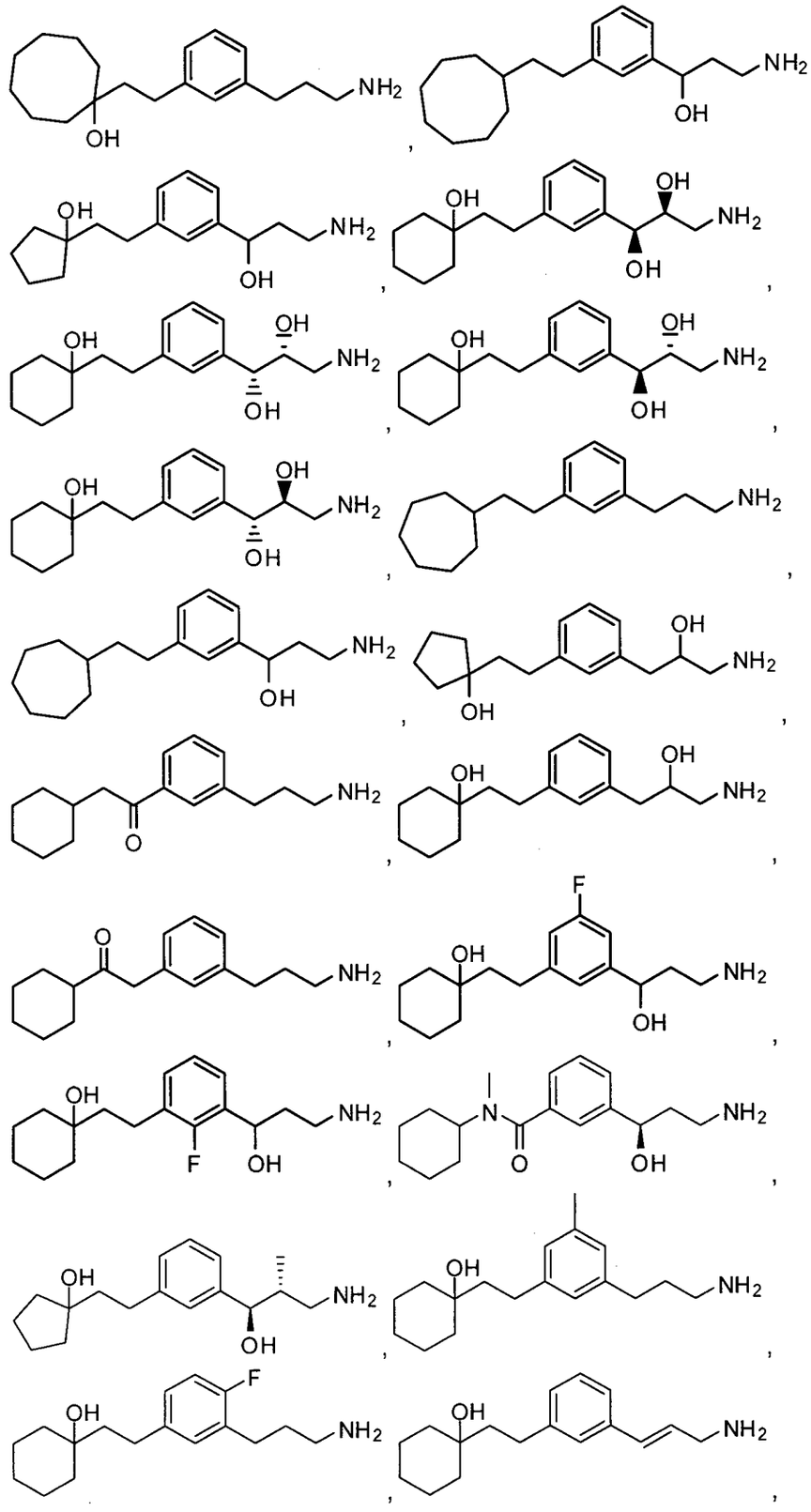



























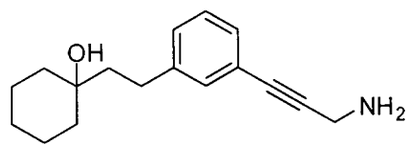
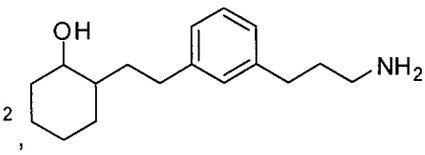
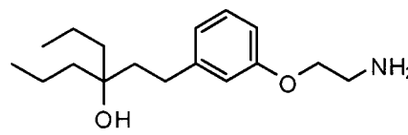
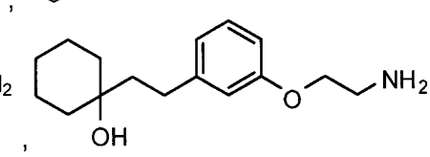
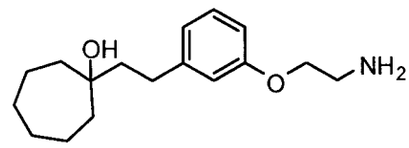
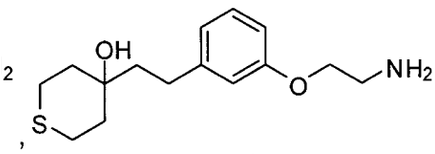
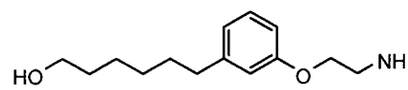
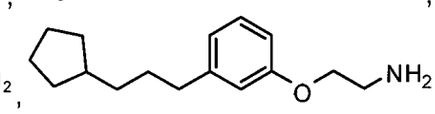
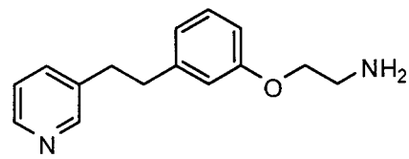
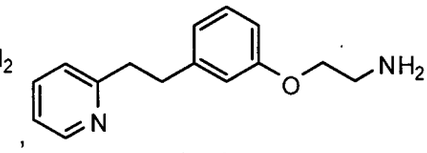
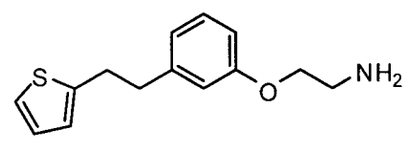
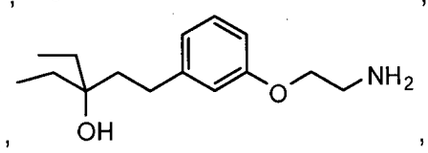
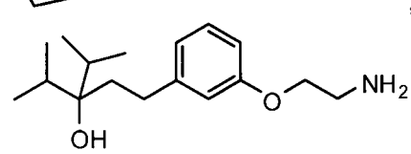
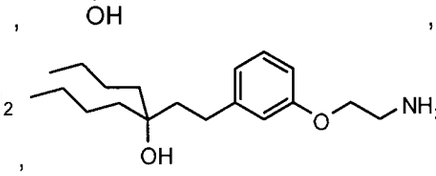
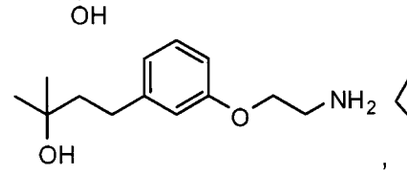
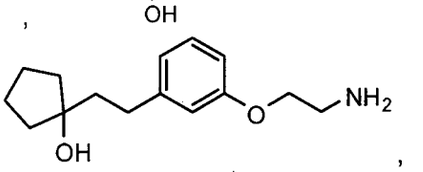
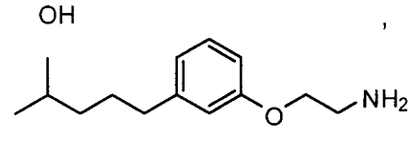
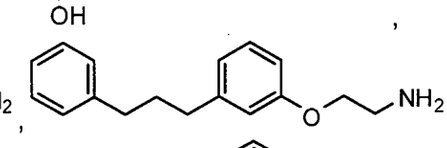
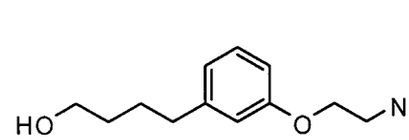
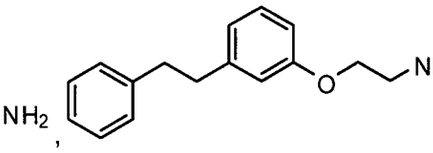
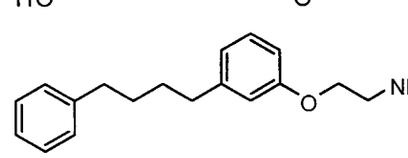
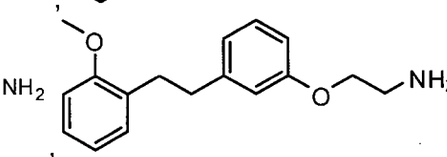
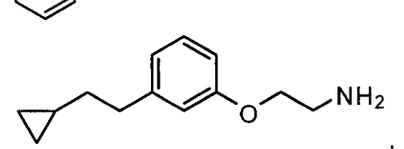
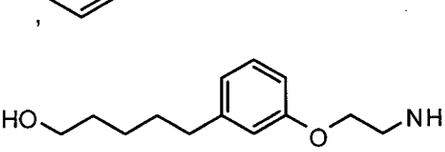


632

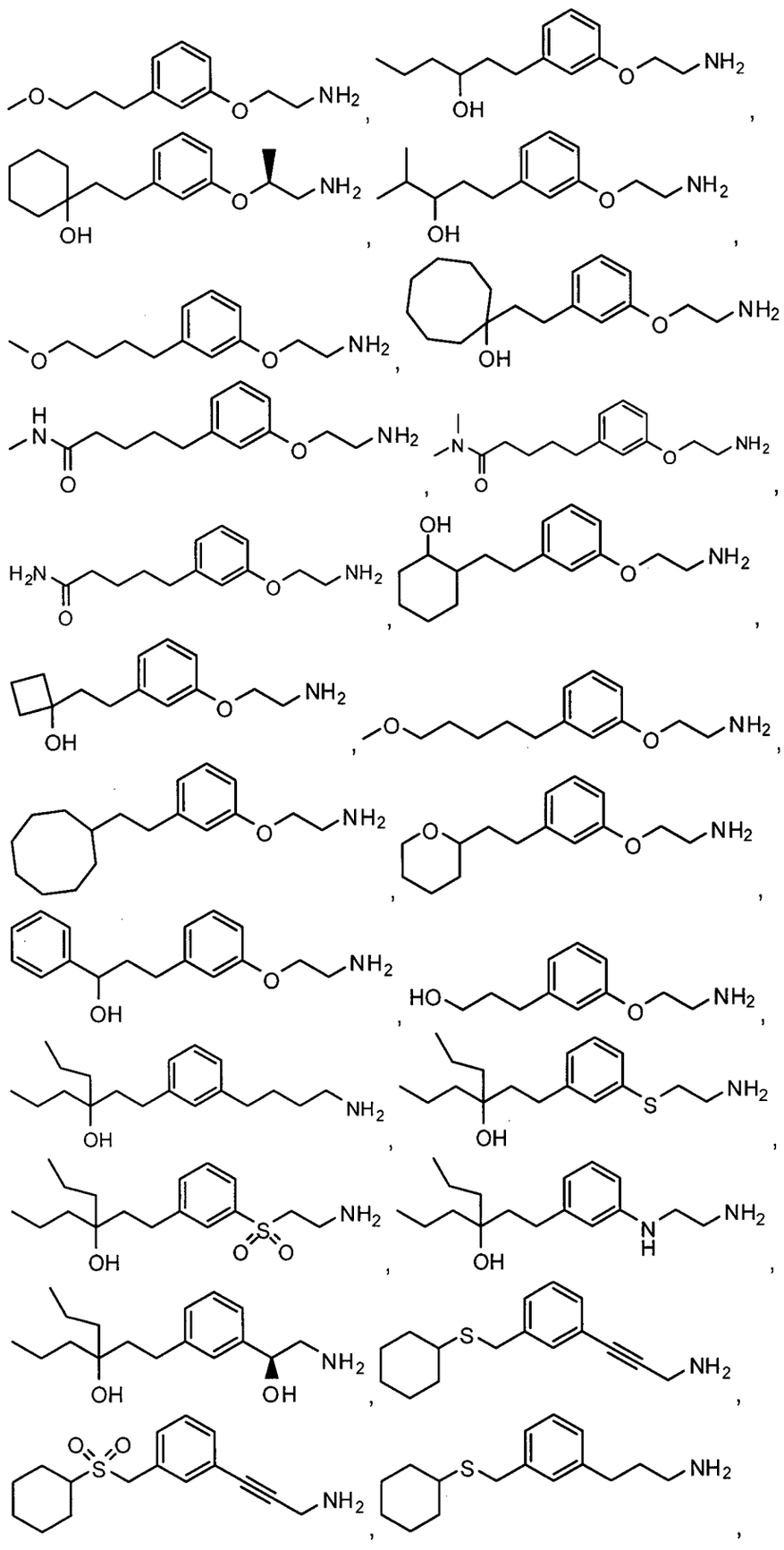


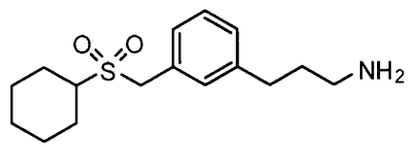
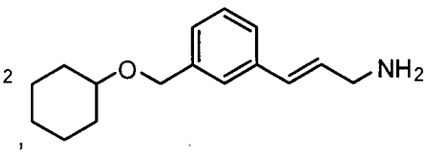
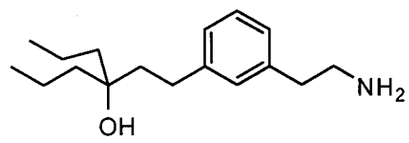
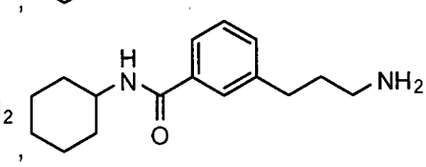
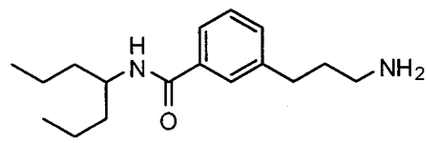
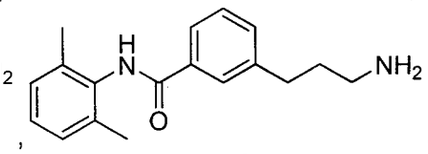
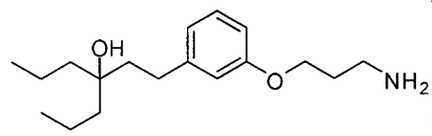
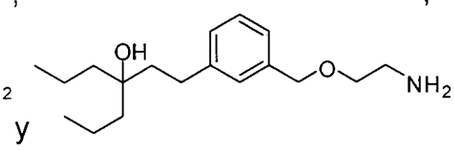




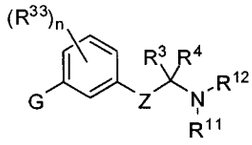




























,

,

,

,

,

,

y

.

56. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (A), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:


Fórmula (A)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

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

G se selecciona de $-C(R^{41})_2-C(R^{41})_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-S-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-SO_2-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-O-R^{40}$, $-C(R^{42})_2-N(R^{42})-R^{40}$, $-C(=O)-N(R^{42})-R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $-C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

638

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

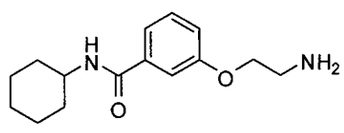
R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, $-C(=O)R^{22}$, SO_2R^{22}, CO_2R^{22} o $SO_2NR^{26}R^{27}$; o R^{20} y R^{21}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

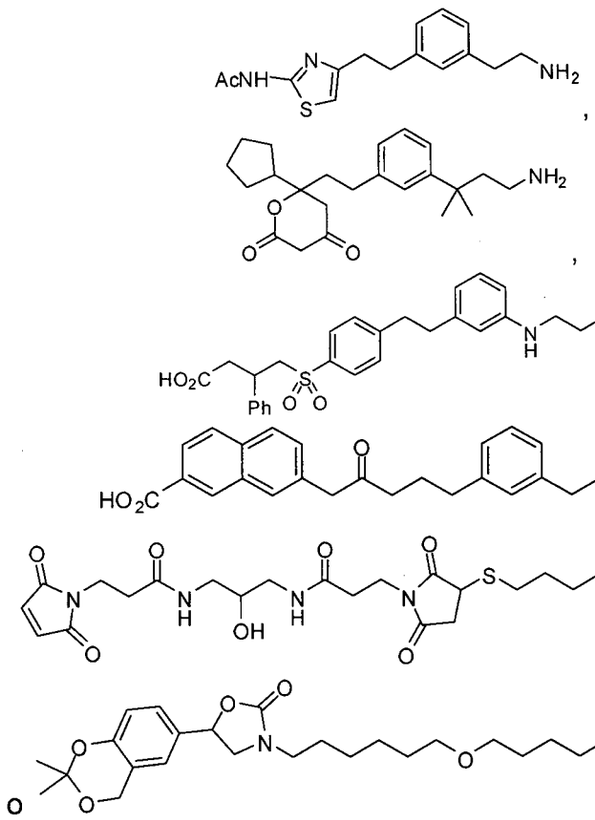
R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4; con la condición de que G no sea un alquilo normal no sustituido y la condición de que el compuesto de Fórmula A no sea:



,

640



57. 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 de células que expresan RPE65 y LRAT, en donde el extracto además comprende CRALBP, en donde el compuesto es estable en solución durante al menos 1 semana a temperatura ambiente.

58. El compuesto de la reivindicación 57, en donde el compuesto inhibe la producción de 11–cis–retinol con una IC_{50} de aproximadamente 0,1 µM o menos.

59. El compuesto de la reivindicación 57, en donde el compuesto inhibe la producción de 11–cis–retinol con una IC_{50} de aproximadamente 0,01 µM o menos.

60. Un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa, lo cual resulta en la producción de 11–cis retinol, en donde dicha reacción de

isomerasa se produce en RPE, y en donde dicho compuesto tiene un valor de ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

61. El compuesto no retinoide de la reivindicación 60, en donde el valor de ED_{50} es medido luego de administrar una dosis única del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más.

62. El compuesto de la reivindicación 60 o 61, en donde el compuesto es un compuesto alcoxilo.

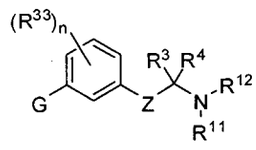
63. El compuesto de la reivindicación 57, en donde el compuesto es un compuesto no retinoide.

64. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57–61.

65. Un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57–59.

66. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 64.

67. Un método para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (G), o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)-$;

642

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

G se selecciona de –$C(R^{41})_2$–$C(R^{41})_2$–R^{40}, –$C(R^{42})_2$–S–R^{40}, –$C(R^{42})_2$–SO–R^{40}, –$C(R^{42})_2$–SO_2–R^{40}, –$C(R^{42})_2$–O–R^{40}, –$C(R^{42})_2$–$N(R^{42})$–R^{40}, –C(=O)–$N(R^{42})$–R^{40};

R^{40} se selecciona de –$C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, –OR^6 o –NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente 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 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

68. El método de la reivindicación 66 o 67, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt.

69. El método de la reivindicación 66 o 67, en donde la enfermedad o trastorno oftálmico se selecciona de desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos y bastones, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad retinal inflamatoria, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de vasos sanguíneos retinales, retinopatía por premadurez, o lesión retinal relacionada con reperfusión isquémica, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia retinal, neuropatía óptica hereditaria, distrofia de fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión retinal, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Alzheimer, un trastorno retinal asociado con la esclerosis múltiple, un trastorno retinal asociado con la enfermedad de Parkinson, un trastorno retinal asociado con una infección viral, un trastorno retinal relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía, y un trastorno retinal asociado con el SIDA.

70. El método de acuerdo con la reivindicación 65, que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto.

71. El método de acuerdo con la reivindicación 66, que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto.

72. El método de acuerdo con la reivindicación 67, que da como resultado la reducción del pigmento de lipofuscina acumulado en el ojo del sujeto.

73. El método de acuerdo con la reivindicación 70, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

74. El método de acuerdo con la reivindicación 71, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

75. El método de acuerdo con la reivindicación 72, en donde el pigmento de lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

76. Un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57–61.

77. Un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57–61.

78. Un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G).

79. Un método para reducir la isquemia en el ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 64.

80. El método de la reivindicación 79, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se reduce la isquemia en el ojo.

81. Un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo del sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 64.

82. El método de la reivindicación 81, en donde la composición farmacéutica es administrada en condiciones y en un momento suficientes para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón, con lo cual se inhibe la neovascularización en la retina.

83. Un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 57–61.

84. El método de la reivindicación 82, en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal.

85. El método de la reivindicación 84, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

86. Un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (G).

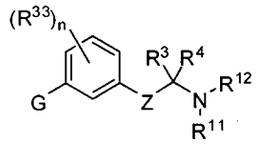
87. Un método para reducir el pigmento de lipofuscina acumulado en la retina del sujeto, que comprende administrar al sujeto la composición farmacéutica de la reivindicación 64.

88. El método de la reivindicación 86, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

89. El método de la reivindicación 87, en donde la lipofuscina es *N*–retiniliden–*N*–retinil–etanolamina (A2E).

90. Un método para modular el flujo de cromóforos en un ciclo retinoide, que comprende introducir en el sujeto un compuesto de fórmula (G), o un

tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N–óxido o prodroga farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto:



Fórmula (G)

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 $–X–C(R^{31})(R^{32})–C(R^1)(R^2)–$;

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

G se selecciona de $–C(R^{41})_2–C(R^{41})_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–S–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–SO_2–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–O–R^{40}$, $–C(R^{42})_2–N(R^{42})–R^{40}$, $–C(=O)–N(R^{42})–R^{40}$;

R^{40} se selecciona de $–C(R^{16})(R^{17})(R^{18})$, arilo o heteroarilo;

R^{41} se selecciona de hidrógeno, hidroxi, OR^6, alquilo, o dos grupos R^{41} juntos pueden formar un oxo;

R^{42} se selecciona de hidrógeno o alquilo;

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $–OR^6$ o $–NR^7R^8$; o R^1 y R^2 juntos forman un oxo;

R^{31} y R^{32} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquiloC_1–C_5 o fluoroalquilo;

R^{36} y R^{37} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquiloC_1–C_5, fluoroalquilo, $–OR^6$ o $–NR^7R^8$; o R^{36} y R^{37} juntos forman un oxo; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{37} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R^3 y R^4 juntos forman un imino;

R^5 es alquiloC_5–C_{15} o carbociclilalquilo;

R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

R^9 y R^{10} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, –OR^{19}, –N$R^{20}R^{21}$ o carbociclilo; o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^9 y R^1 juntos forman un enlace directo, y R^{10} y R^2 juntos forman un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo;

cada R^{13}, R^{22} y R^{23} se selecciona independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

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

R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente 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 cual están unidos, forman un *N*–heterociclilo; y

cada R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28} y R^{29} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo, halo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroarilalquilo o fluoroalquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclo;

R^{18} se selecciona de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo;

cada R^{33} se selecciona independientemente de halógeno, OR^{34}, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 ó 4.

91. Un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con un compuesto de fórmula (G).

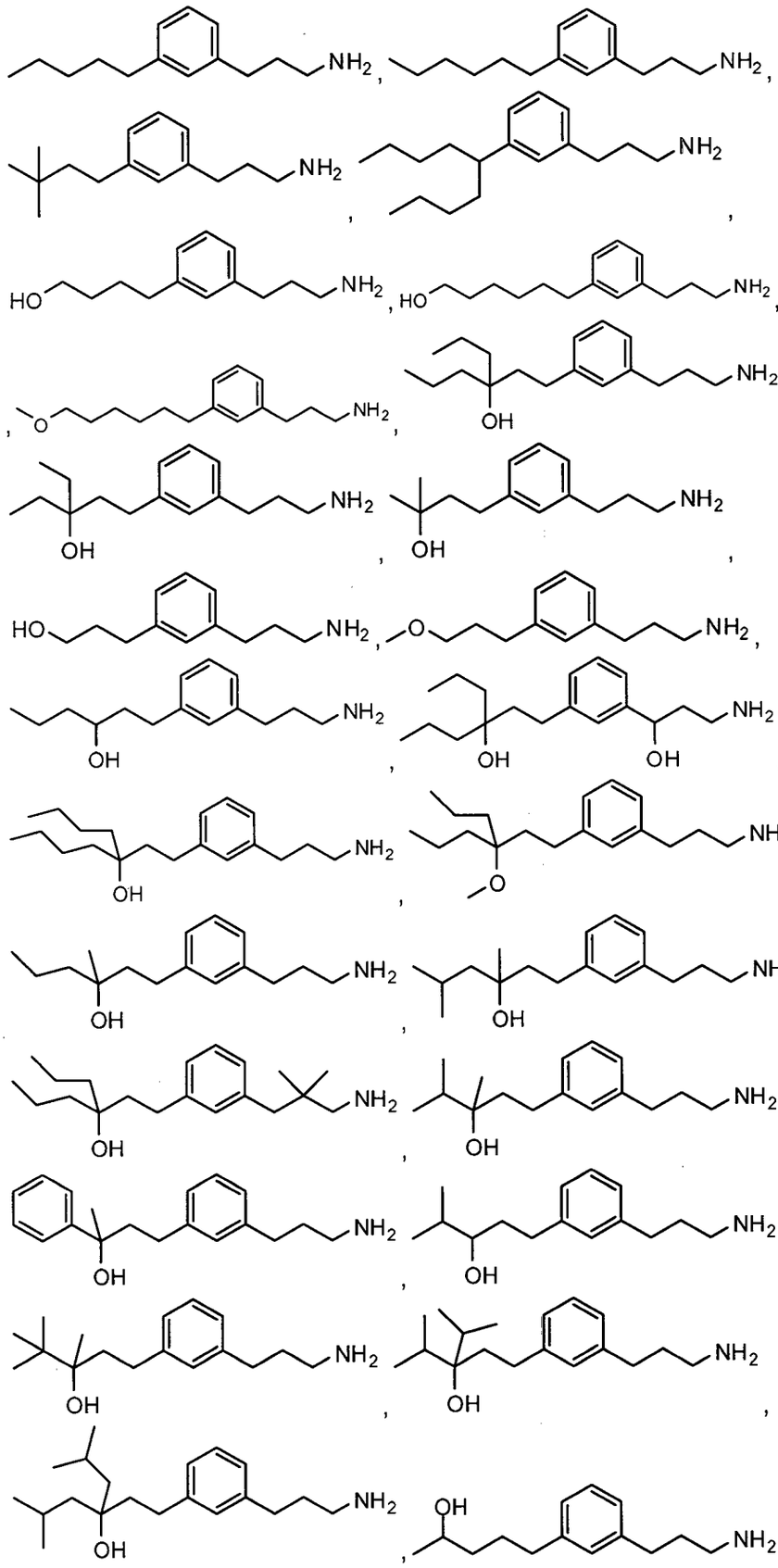
92. Un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula fotorreceptora de bastón de la retina, que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de Fórmula (G).

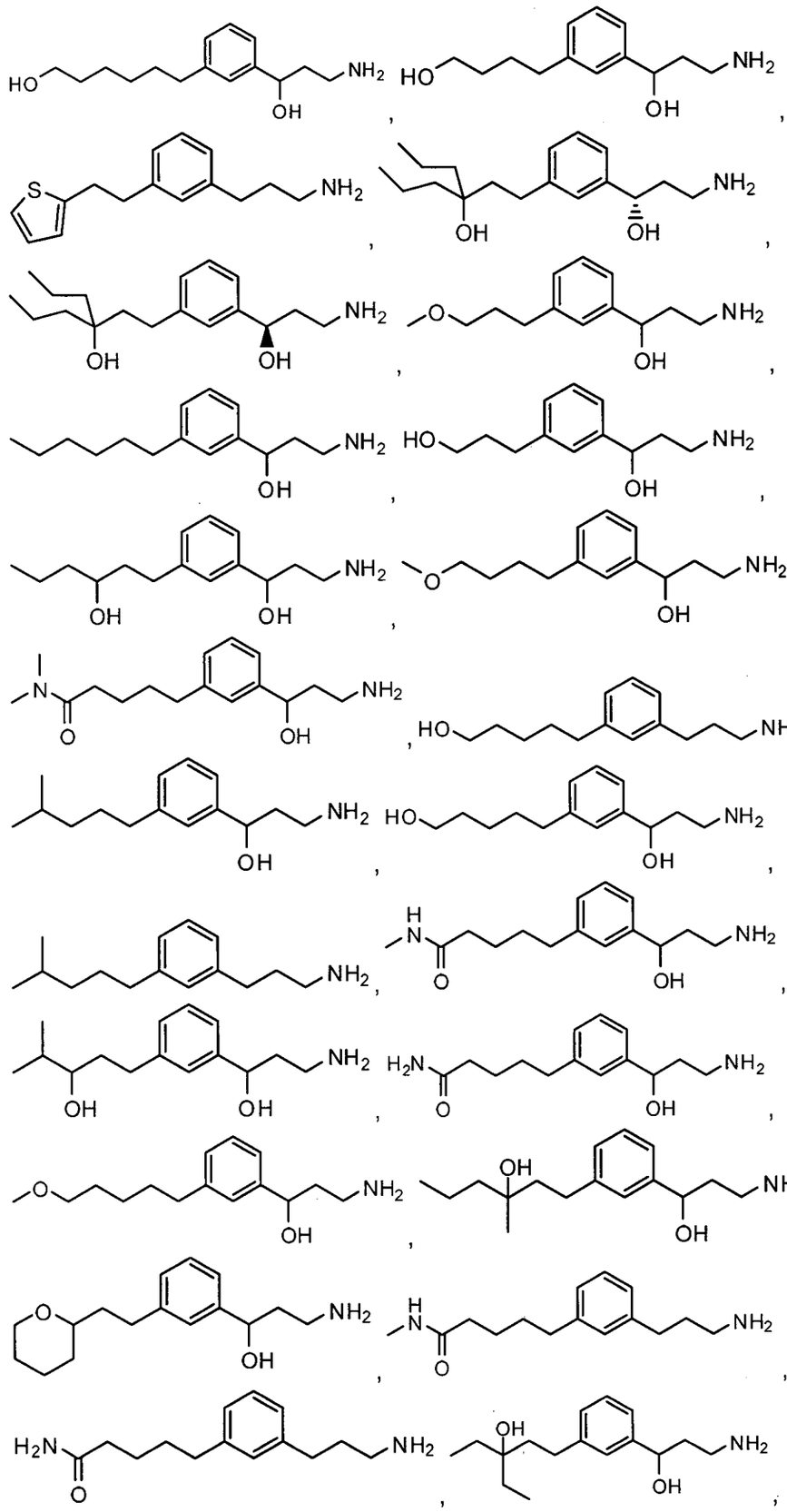
93. Un método para inhibir la degeneración de una célula retinal en la retina, que comprende poner en contacto la retina con el compuesto de Fórmula (G).

94. El método de la reivindicación 93, en donde la célula retinal es una célula neuronal retinal.

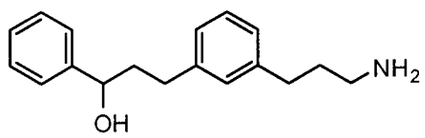
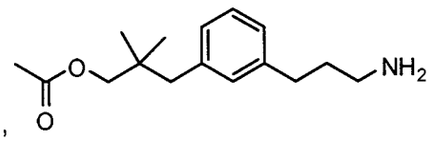
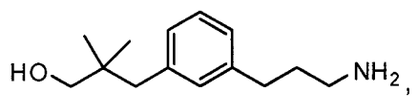
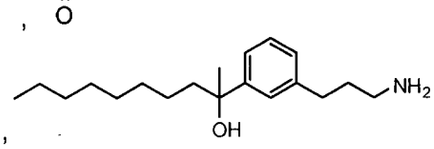
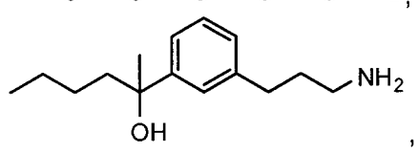
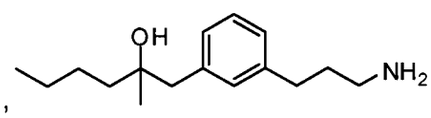
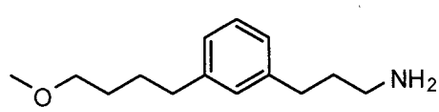
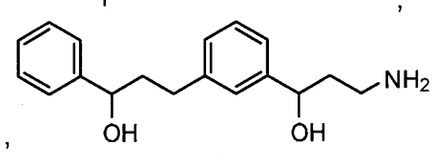
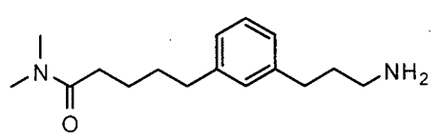
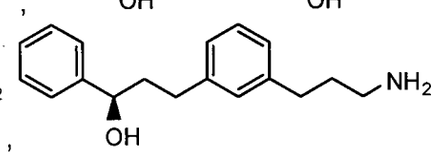
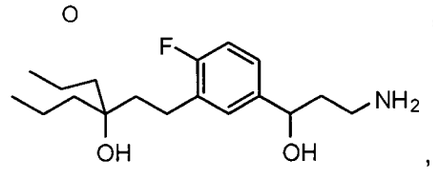
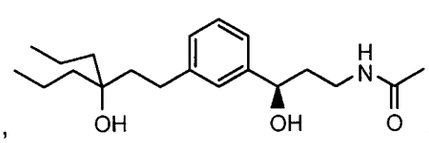
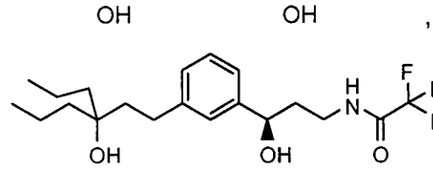
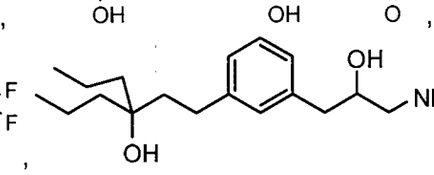
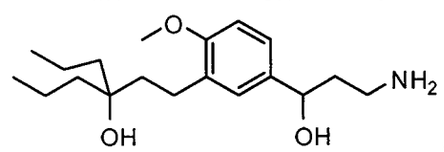
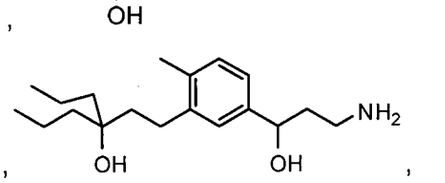
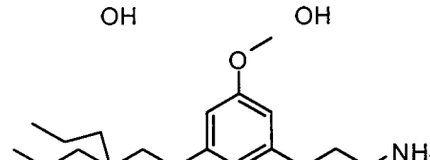
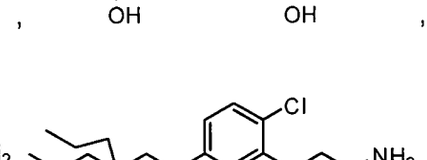
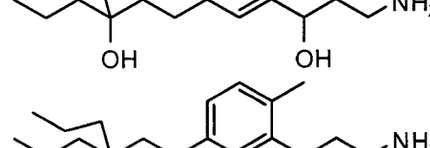
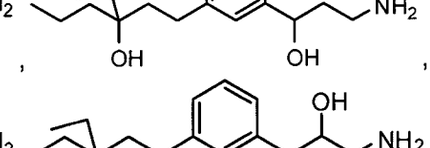
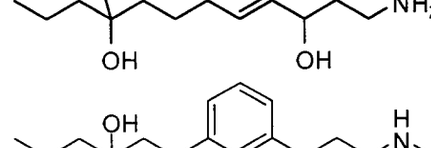
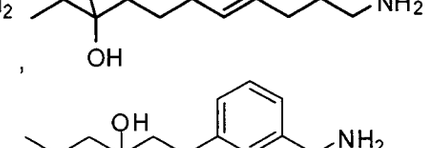
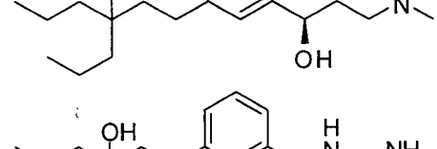
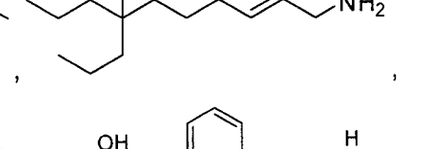
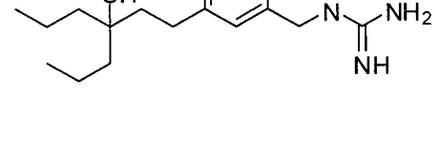
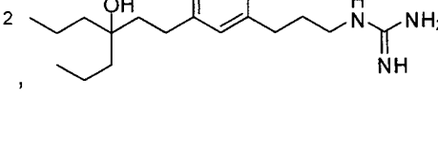
95. El método de la reivindicación 94, en donde la célula neuronal retinal es una célula fotorreceptora.

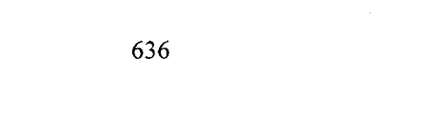
96. El método de la reivindicación 67, en donde el compuesto de Fórmula (G) se selecciona del grupo que consiste en:

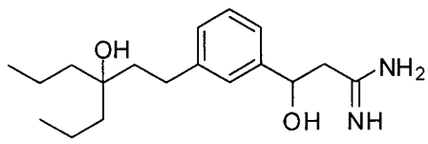
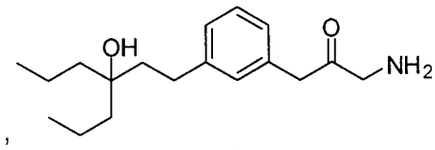
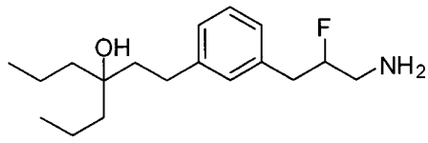
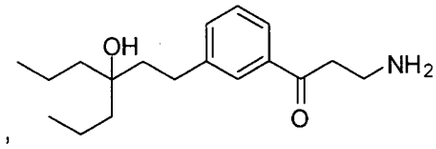
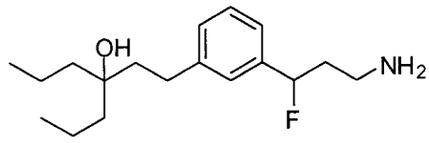
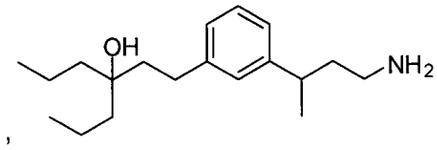
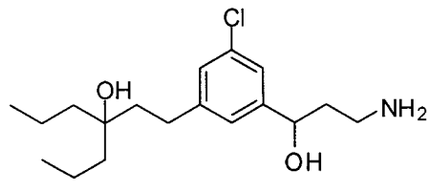
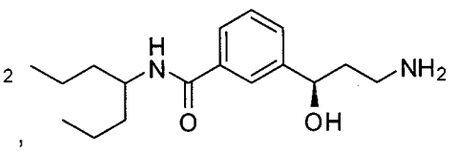
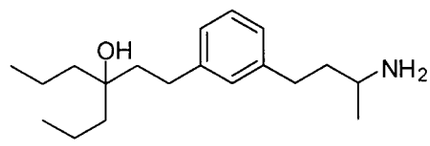
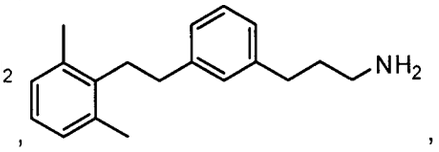
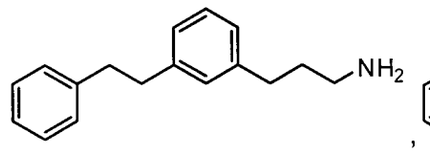
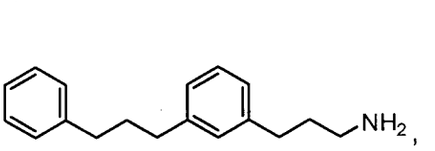
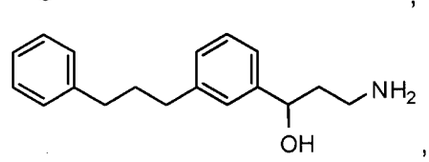
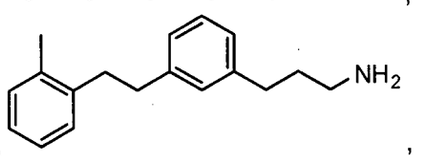
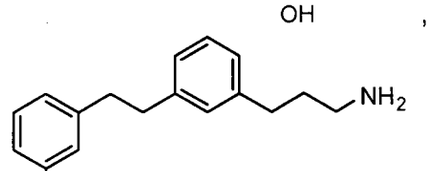


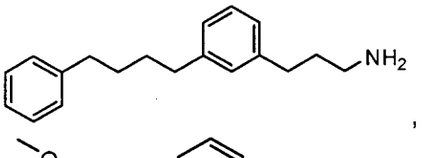
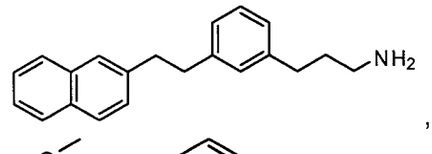
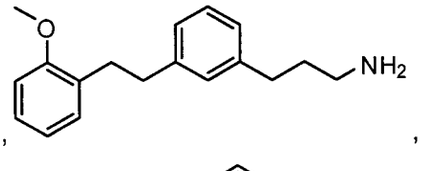
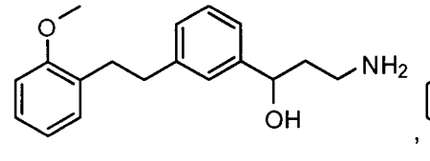
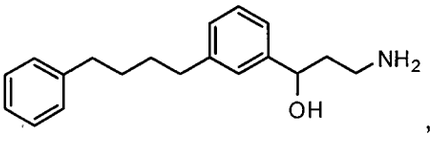


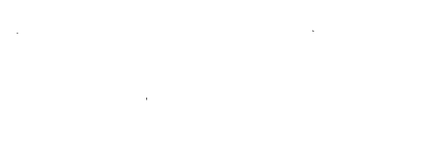
652

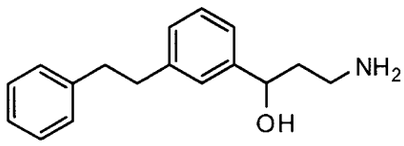
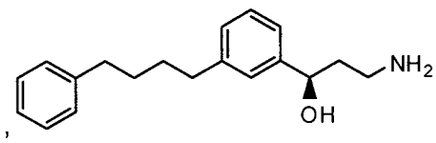
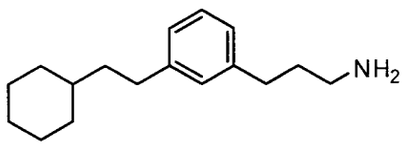
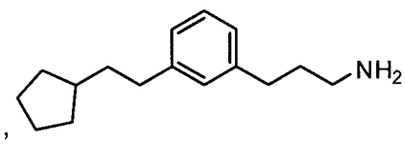
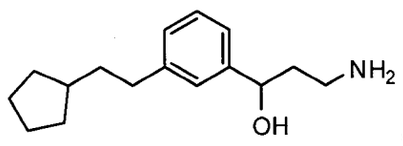
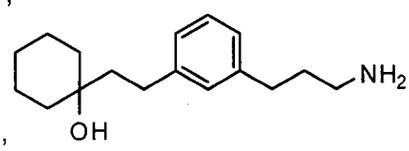
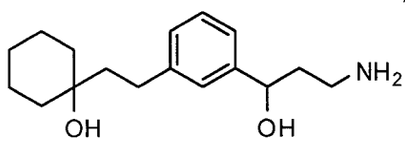
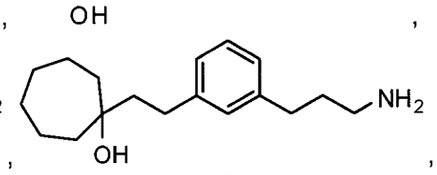
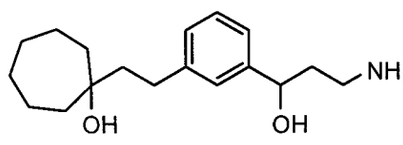
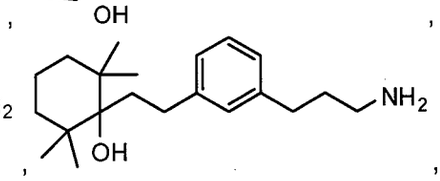
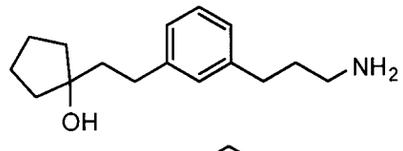
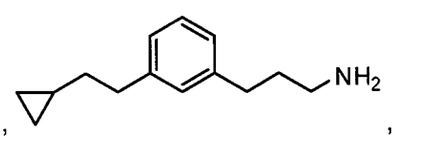
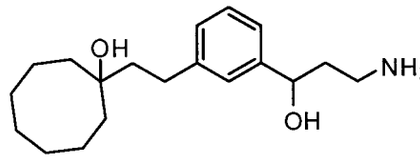
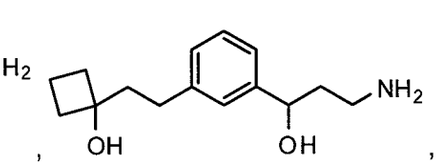
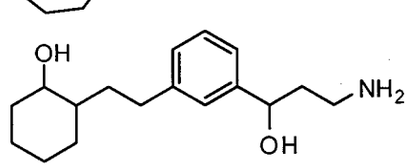
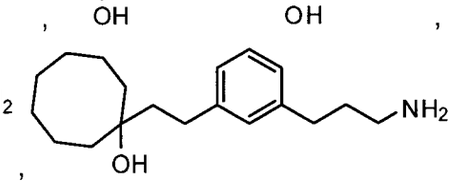
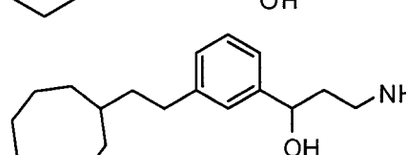
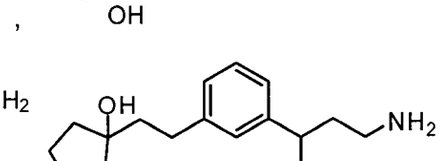
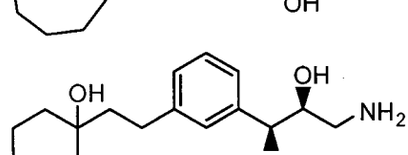
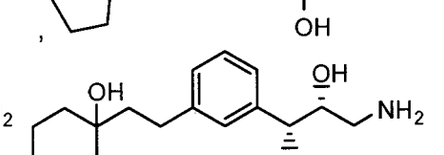
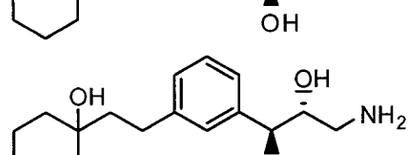
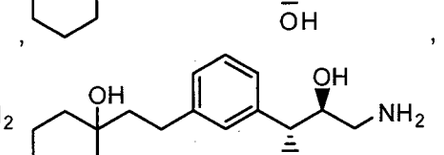


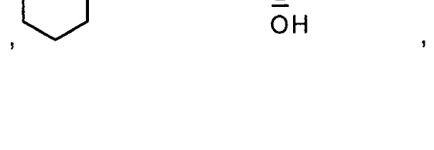
















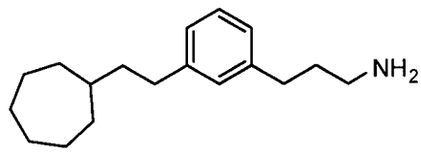
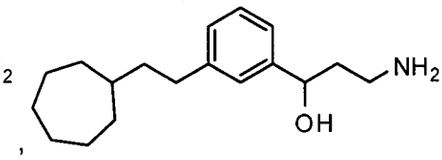
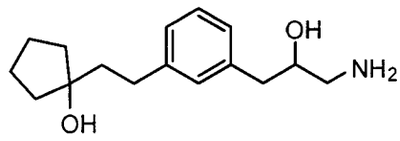
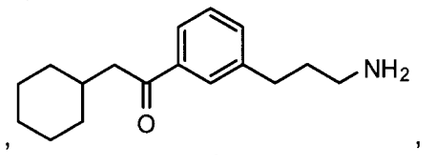
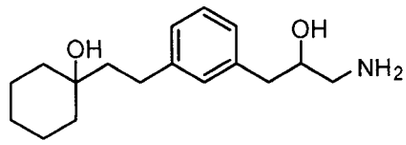
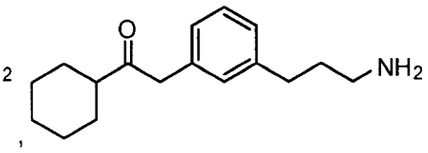
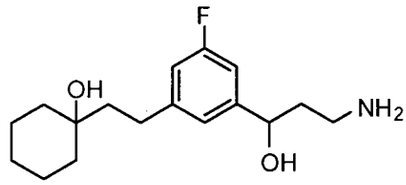
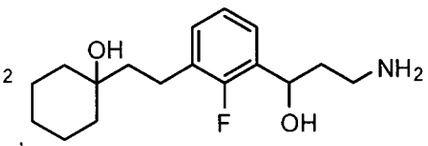
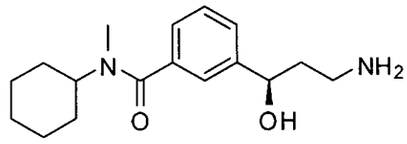
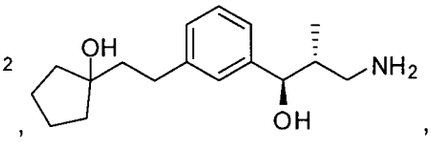
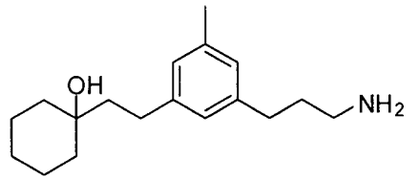
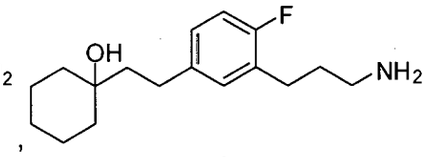
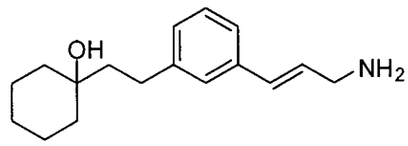
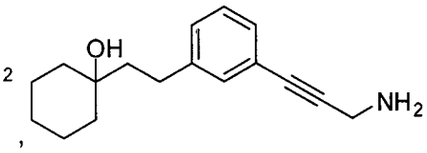


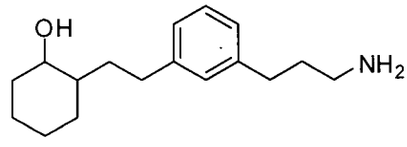
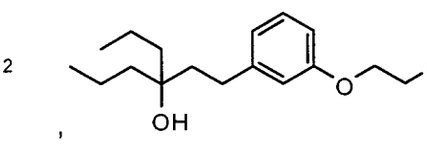
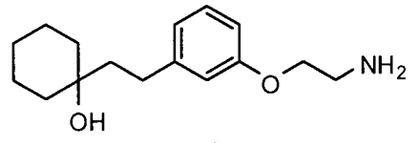
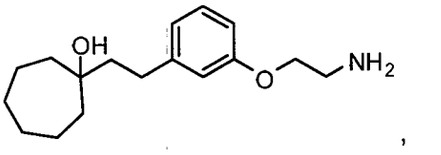
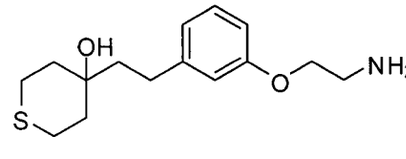
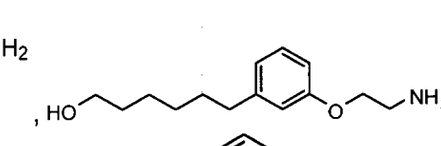
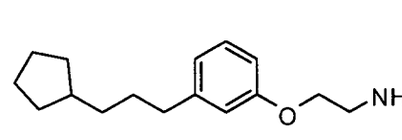
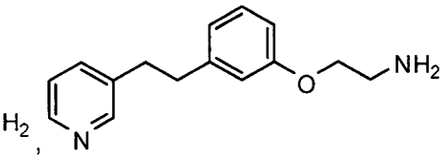
654



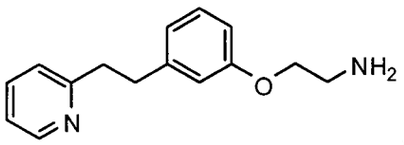
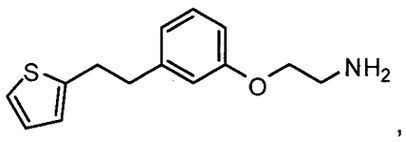
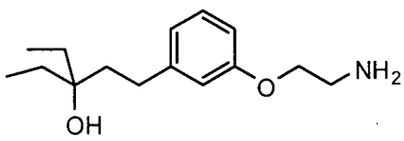
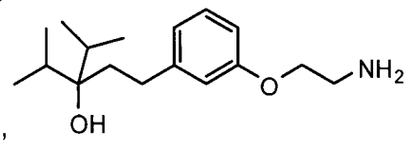
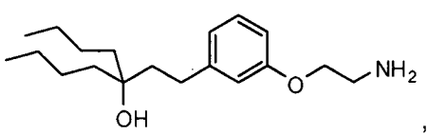
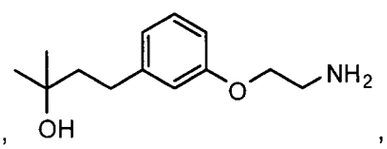
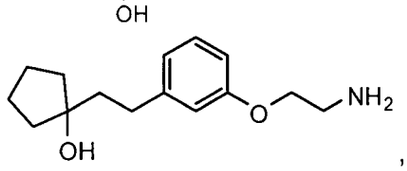
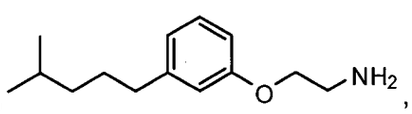
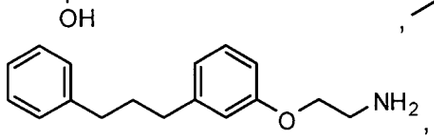
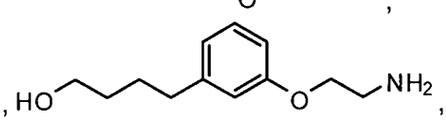
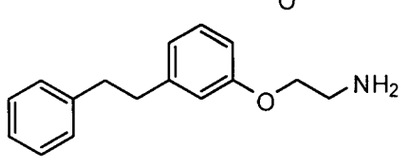
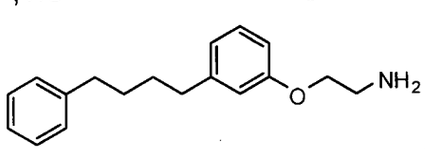
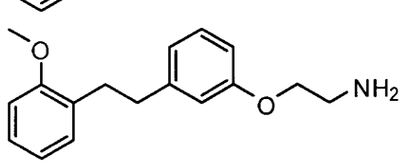
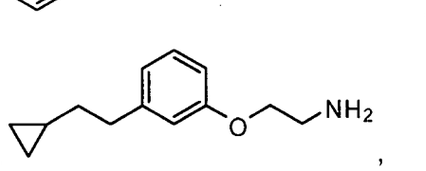
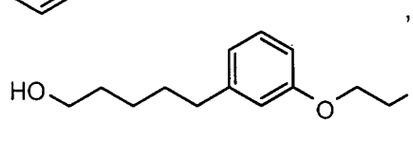
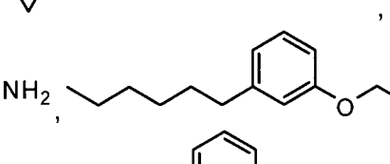
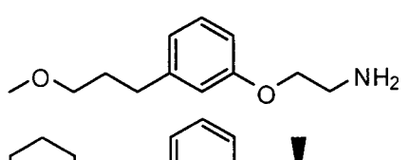
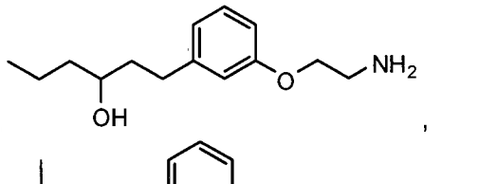
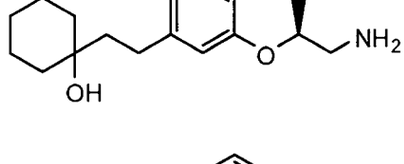
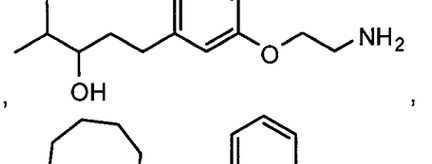
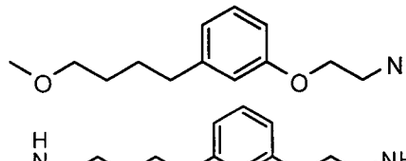
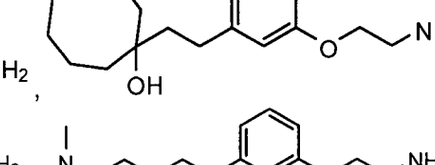
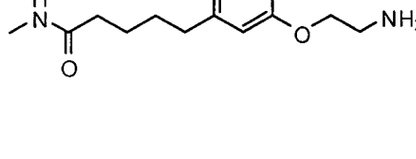
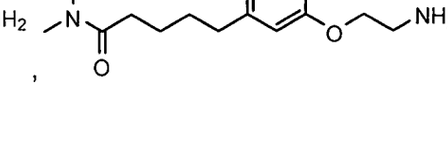


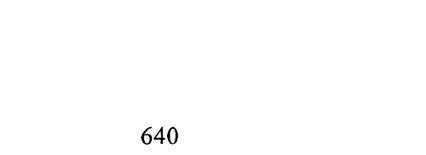















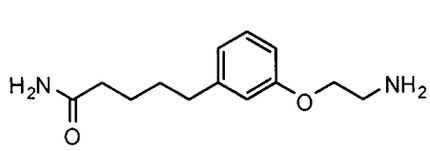
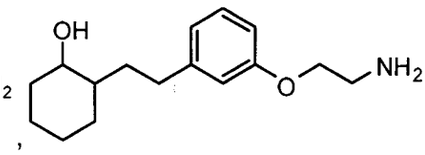
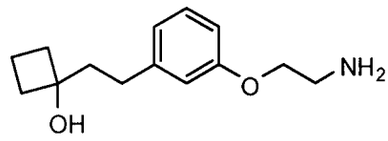
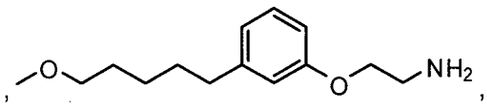
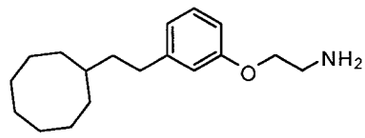
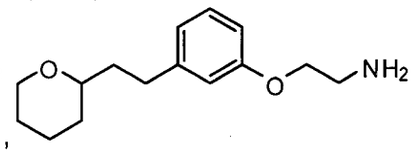
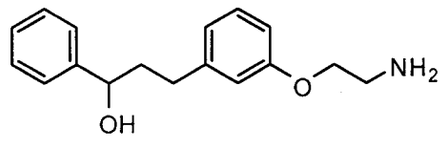
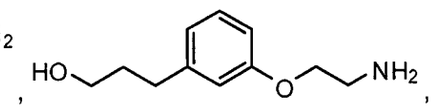
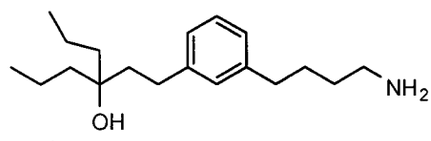
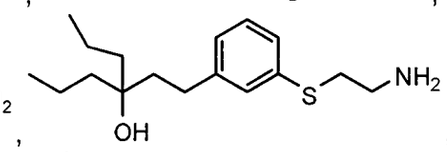
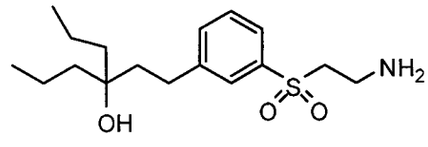
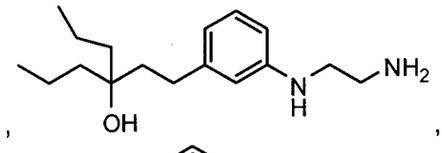
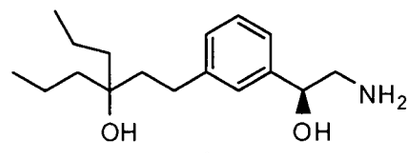
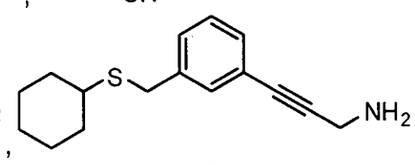
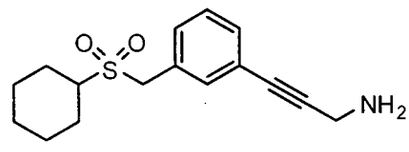
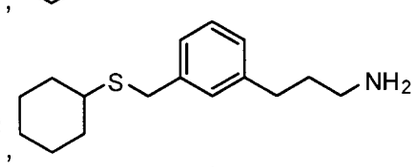
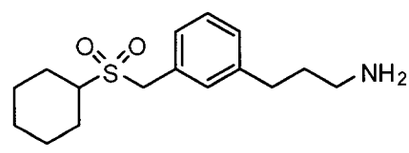
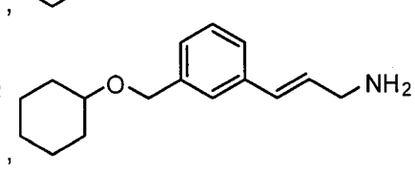
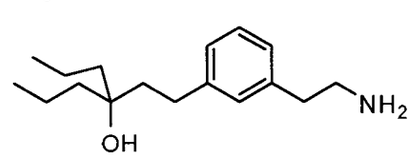
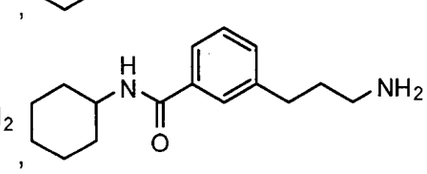
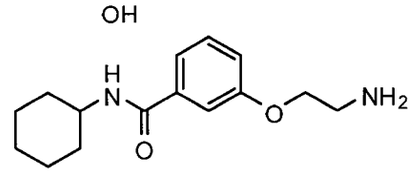
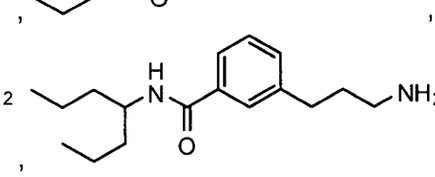











656

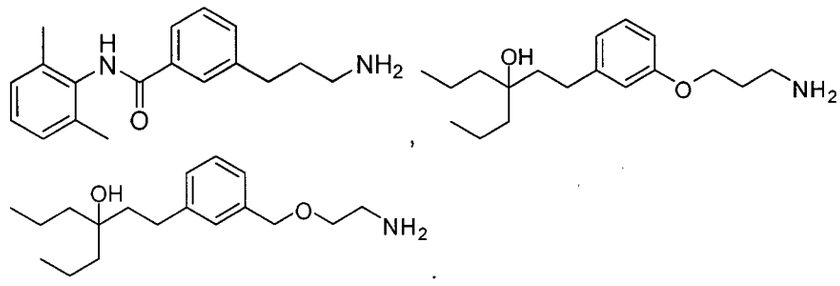



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

658



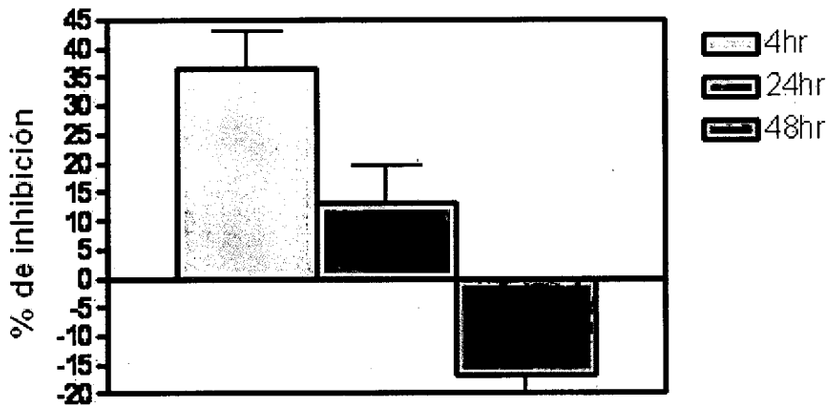
y

97. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno, varios o todos los átomos de ^{1}H no intercambiables han sido sustituidos con átomos de ^{2}H.

p. de ACUCELA, INC.

659

FIGURA 1



660

FIGURA 2A

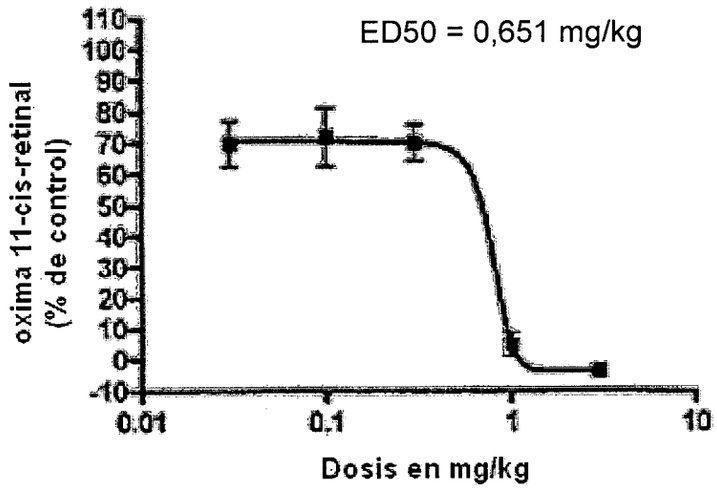
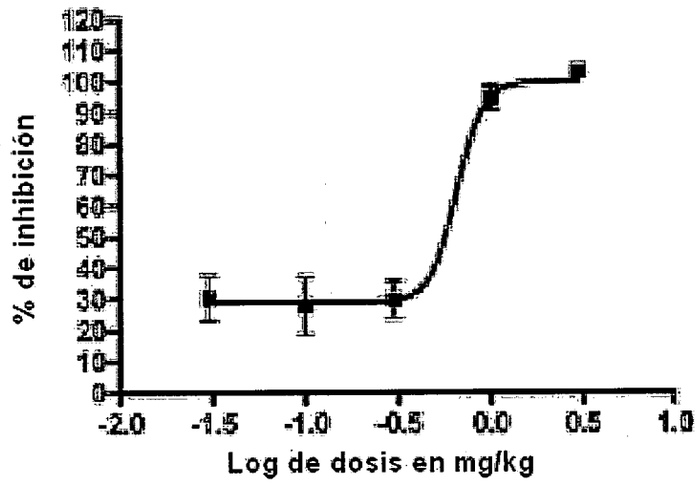


FIGURA 2B



661

PCT/US2008/012060

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. PCT/US 08/ 12060

22 OCT 2008(22.10.2008)
International Filing Date

PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* 35218-719601

Box No. I TITLE OF INVENTION

AMINE DERIVATIVE COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

ACUCELA, INC.
21720 23rd Drive SE, Suite 120
Bothell, WA 98021
US

Telephone No.

Facsimile No.

Applicant's registration No. with the Office

☐ **E-mail authorization**: Marking this check-box authorizes the receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (*See also the Notes to Boxes Nos. II and III.*)

E-mail address

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

CARLSON, Kurt W.
WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304-1050
US

Telephone No.
650-493-9300

Facsimile No.
650-493-6811

Agent's registration No. with the Office
46,601

☒ **E-mail authorization**: Marking this check-box authorizes the receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (*See also the Notes to Boxes Nos. II and III.*)

E-mail address
patentdocket@wsgr.com

☐ **Address for correspondence:** Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

SCOTT, Ian L.
22906 111th Street Southeast
Monroe, Washington 98272
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

KUKSA, Vladimir A.
16618 Juanita Drive NE, Apt. 201B
Kenmore, Washington 98028
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: RU

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

ORME, Mark, W.
10715 Palatine Avenue N
Seattle, WA 98133
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

HONG, Feng
10042 Main Street, Apt 301
Bellevue, WA 98004
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

---

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III **FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)**

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

LITTLE, Thomas L., Jr.
18619 NE 100th Ct.
Redmond, WA 98052
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☒ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

KUBOTA, Ryo
5716 NE 56th Street
Seattle, WA 98105
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of:
- ☐ all designated States
- ☐ all designated States except the United States of America
- ☐ the United States of America only
- ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, **the space is insufficient** to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No...." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

   (i) ***if more than one person is to be indicated as applicant and/or inventor** and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

   (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication **"the States indicated in the Supplemental Box"** is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

   (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, **the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America**: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

   (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are **further agents**: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

   (v) *if, in Box No. VI, there are **more than four earlier applications whose priority is claimed**: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "**patent of addition**," "**certificate of addition**," "**inventor's certificate of addition**" or "**utility certificate of addition**," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(i) and 49bis.1(a) or (b)).*

3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "**continuation**" or "**continuation-in-part**" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(ii) and 49bis.1(d)).*

CONTINUATION OF BOX NO. IV.

Akhavan, Ramin, Reg. No. 58,120
Borchardt, Paul E., Reg. No. 53,999
Bresnahan, Matthew J.; Reg. No. 62, 452
Brotman, Kara A., Reg. No. 62,212
Carlson, Kurt W., Reg. No. 46,601
Clark, David L., Reg. No. 59,502
Devine, Wendy, Reg. No. 61,309
Elamrani, Samir.; Reg. No. 43,601
Eng, U.P. Peter, Reg. No. 39,666
Force, Walker R., Jr., Reg. No. 56,354
Gencarelli, Gena R.; Reg. No. 59,729
Grumbling, Matthew V.; Reg. No. 44,427
Guise, Jeffrey W.; Reg. No. 34,613
Haddach, Aubrey A.; Reg. No. 48,374
Halluin, Albert P., Reg. No. 25,227
Havranek, Kristin, Reg. No. 58,789
Hector, Richard, Reg. No. 51,796
Hostetler, Michael J.; Reg. No. 47,664
Jamroz, Megan; Reg. No. 54,196
Kepplinger, Esther M. Reg. No. 57,243
Kim, Elaine A., Reg. No. 57,613
Koh, Jennifer .; Reg. No. 56,394
Kong, Lawrence B., Reg. No. 49,043
Lake, Jason F.; Reg. No. 61,745
Langer, Matthew E., Reg. No. 36,343
Lieto, Louis, Reg. No. 60,302
Mah, Angie, Reg. No. L0406
Mahaney, F. T. Alexandra; Reg. No. 37,668
Morgan, Natalie J.; Reg. No. 52,050
Munson, Peter R.; Reg. No. 43,821
Murphy, Michael, J., Reg. No. 37,404
Norviel, Vern, Reg. No. 32,483
O'Regan, Cecily Anne; Reg. No. 37,448
Orr, Elizabeth. Reg. No. 45,937
Poulos, Sabrina D., Reg. No. 62,387
Radel, Peggy; Reg. No. 57,258
Reamey, Robert, Reg. No. 50,371
Roche, Anie K.; Reg. No. 50,512
Sahasrabudhe, Kiran; Reg. No. 61,165
Seidel, Jeffrey J. Reg. No. 61,063
Seidenman, Kenneth, Reg. No. 58,802
Skubatch, Maya; Reg. No. 52,505
Storella, John; Reg. No. 32,944
Stretch, Mary Ann; Reg. No. 44,361
Westin, Lori P., Reg. No. 52,353
Willman, George A., Reg. No. 41,378
Wong, Karen K.; Reg. No. 44,409

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request **constitutes under Rule 4.9(a) the designation** of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐ DE Germany **is not designated** for any kind of national protection

☐ JP Japan **is not designated** for any kind of national protection

☐ KR Republic of Korea **is not designated** for any kind of national protection

☐ RU Russian Federation **is not designated** for any kind of national protection

(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application *(day/month/year)*	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 01 November 2007 (01.11.2007)	60/984,667	US		
item (2)				
item (3)				
item (4)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

Transmit certified copy: the receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) *(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)* identified above as:

☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ other, see Supplemental Box

Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) (_____). *(See also the Notes to Box No. VI; further information **must** be provided to support a request to restore the right of priority.)*

Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) *(if more than one International Searching Authority is competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used)*:

ISA/ US

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application **contains**:

(a) **on paper**, the following number of sheets:

request (including declaration and supplemental sheets)	:	6
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	:	335
claims	:	34
abstract	:	1
drawings	:	2
Sub-total number of sheets	:	378
sequence listing	:	
tables related thereto	:	
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)		
Total number of sheets	:	378

(b) ☐ **only in electronic form** (Section 801(a)(i))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

(c) ☐ **also in electronic form** (Section 801(a)(ii))
- (i) ☐ sequence listing
- (ii) ☐ tables related thereto

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the
- ☐ sequence listing: .....
- ☐ tables related thereto: .....

(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)

This international application is **accompanied by** the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*:

		Number of items
1. ☒ fee calculation sheet	:	1
2. ☐ original separate power of attorney	:	
3. ☐ original general power of attorney	:	
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	
5. ☐ statement explaining lack of signature	:	
6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:	
7. ☐ translation of international application into *(language)*:	:	
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	
9. ☐ sequence listing in electronic form *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13*ter* only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	:	
10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing *(indicate type and number of carriers)*		
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*) only (and not as part of the international application)	:	
(ii) ☐ *(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-*quater*)	:	
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:	
11. ☐ copy of results of earlier search(es) (Rule 12*bis*.1(a))	:	
12. ☒ other *(specify)*: PCT Transmittal, Postcard	:	2

Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Kurt W. Carlson
Reg. No. 46,601
Agent for the applicants



For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application: IAP01Rec'd PCT 22 OCT 2008 (22.10.2008)
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/US
6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 May 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/058216 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/135 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/012060

(22) International Filing Date: 22 October 2008 (22.10.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/984,667 1 November 2007 (01.11.2007) US

(71) Applicant *(for US only)*: **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]; 16618 Juanita Drive Ne, Apt. 201b, Kenmore, WA 98028 (US). **ORME, Mark, W.** [US/US]; 10715 Palatine Avenue N, Seattle, WA 98133 (US). **HONG, Feng** [US/US]; 10042 Main Street, Apt 301, Bellevue, WA 98004 (US). **LITTLE, Thomas, L., Jr.** [US/US]; 18619 Ne 100th Ct., Redmond, WA 98052 (US). **KUBOTA, Ryo** [JP/US]; 5716 Ne 56th Street, Seattle, WA 98105 (US).

(74) Agents: **CARLSON, Kurt, W.** et al.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, 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*

(54) **Title:** AMINE DERIVATIVE COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

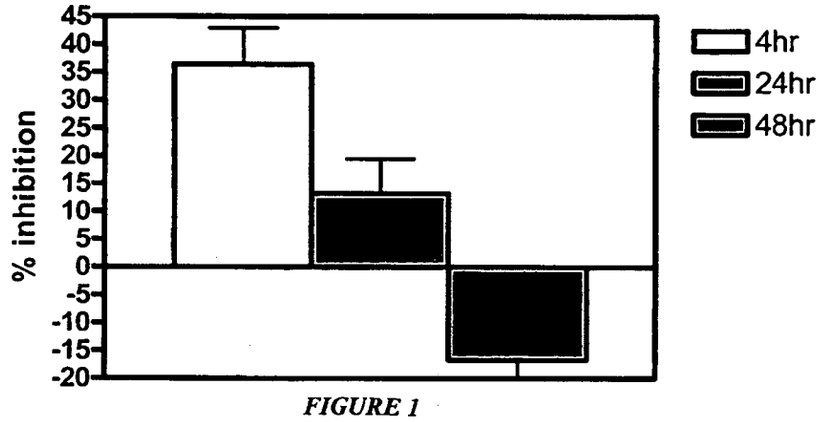


FIGURE 1

(57) **Abstract:** Provided are amine derivative compounds, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating ophthalmic diseases and disorders, such as age-related macular degeneration and Stargardt's Disease, using said compounds and compositions.

WO 2009/058216 A1

668

Sheet No. ...3...

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

LITTLE, Thomas L., Jr.
18619 NE 100th Ct.
Redmond, WA 98052
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

KUBOTA, Ryo
5716 NE 56th Street
Seattle, WA 98105
US

This person is:
- ☐ applicant only
- ☒ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality: JP

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)*

This person is:
- ☐ applicant only
- ☐ applicant and inventor
- ☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*

Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:

State *(that is, country)* of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 08/12060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/135, A61K 31/18, A61P 11/06 (2009.01)
USPC - 514/312, 546/158
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) - A61K 31/135, A61K 31/18, A61P 11/06 (2009.01)
USPC - 514/312, 546/158

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 514/649, text-based, structural searches (search terms on extra sheet)
IPC(8) - A61K 31/135, A61K 31/18, A61P 11/06 (2009.01)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST; Google Scholar; Freepatentsonline (structural), $diphenylpropyl$ $phenoxyethyl$ $phenylpropyl$ $propylamine alzheimer$ amine aromatic aryl chiral$ cis-retinol cralbp cyclohexyl$ degeneration degrad$ glaucoma imidazoquinolin$ indane inhibit$ isomer isomeriz$ lrat macular ophthalmic phenyl$ retinol rpe65 stab$

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0281812 A1 (Slatter et al.) 14 December 2006 (14.12.2006), para [0001]-[0004], [0022]-[0024]	1-9, 18-20, 33-35, 37, 46-48, 50-54, 56, 67, 97
Y		10, 11, 17, 49, 68/67, 69/67, 90-95
Y	WO 2005/105760 A1 (Terauchi et al.) 10 November 2005 (10.11.2005), pg 403 ln 26-28	10, 11, 17
Y	US 3,911,151 A (Yokoyama et al.) 07 October 1975 (07.10.1975), col 2 ln 66 to col 3 ln 2	49
Y	US 2006/0069078 A1 (Rando) 30 March 2006 (30.03.2006), para [0003], [0012], [0013], [0169]-[0180], [0916]-[0918]	68/67, 69/67, 90-95
A	US 2004/0186061 A1 (Meese et al.) 23 September 2004 (23.09.2004), entire document	1-95
A	US 2006/0252107 A1 (Kubota et al.) 09 November 2006 (09.11.2006), entire document	1-95
A	US 2006/0281821 A1 (Palczewski et al.) 14 December 2006 (14.12.2006), entire document	1-95
A	US 2007/0072920 A1 (Hellberg et al.) 29 March 2007 (20.03.2007), entire document	1-95

☐ 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
14 January 2009 (14.01.2009)	02 FEB 2009
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)

670

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/012060

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

CARLSON, Kurt, W.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304-1050
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
22 January 2009 (22.01.2009)

Applicant's or agent's file reference
35218-719601

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/012060

International filing date *(day/month/year)*
22 October 2008 (22.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
KUBOTA, Ryo
5716 Ne 56th Street
Seattle, WA 98105
United States of America

State of Nationality: JP | State of Residence: US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☒ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Authorized officer
Suarez Javier
e-mail pt09.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 09

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2008/012060

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

CARLSON, Kurt, W.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304-1050
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
07 April 2010 (07.04.2010)

Applicant's or agent's file reference
35218-719601

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2008/012060

International filing date *(day/month/year)*
22 October 2008 (22.10.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
ACUCELA, INC. 21720 23rd Drive SE, Suite 120 Bothell, WA 98021 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 71 30	Authorized officer Suarez Javier e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-053441- -00000-0000
Fecha: 2010-05-05 16:00:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 672

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE [illegible] ☐

- ☐ 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 053441
	Solicitud internacional	PCT/US2008/012060
	Fecha inicio fase nacional	01/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	09472

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. 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.

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 30 JUL. 2010.

adpa11

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 684

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ACUCELA INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 53441
	Solicitud internacional	PCT/US2008/012060
	Fecha inicio fase nacional	01/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12280
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

03 MAR. 2011

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

jfernand