SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-041809- -00000-0000

Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep: 2020 DIR.NUEVA/SCR
Tra: 11 PATENTE/MI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 525

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Q.F

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

11-41809

21. **EXPEDIENTE Nº**

54. **TÍTULO** **COMPUESTOS ENLAZADOS CON AZUFRE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTALMICOS.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C 323/32

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

DOMICILIO Bothell, Washington, Estados Unidos de América

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

22. **BOGOTÁ, D.C.**

Recibí
05-04-2011

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041809- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 525

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, Suite120, 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/US2009/055785** Fecha **02 de septiembre de 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2010/028088 A3** Fecha **11 de marzo de 2010**

6 TITULO (54) **COMPUESTOS ENLAZADOS CON AZUFRE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTÁLMICOS.**

7 Clasificación Internacional (51) C07C 323/32

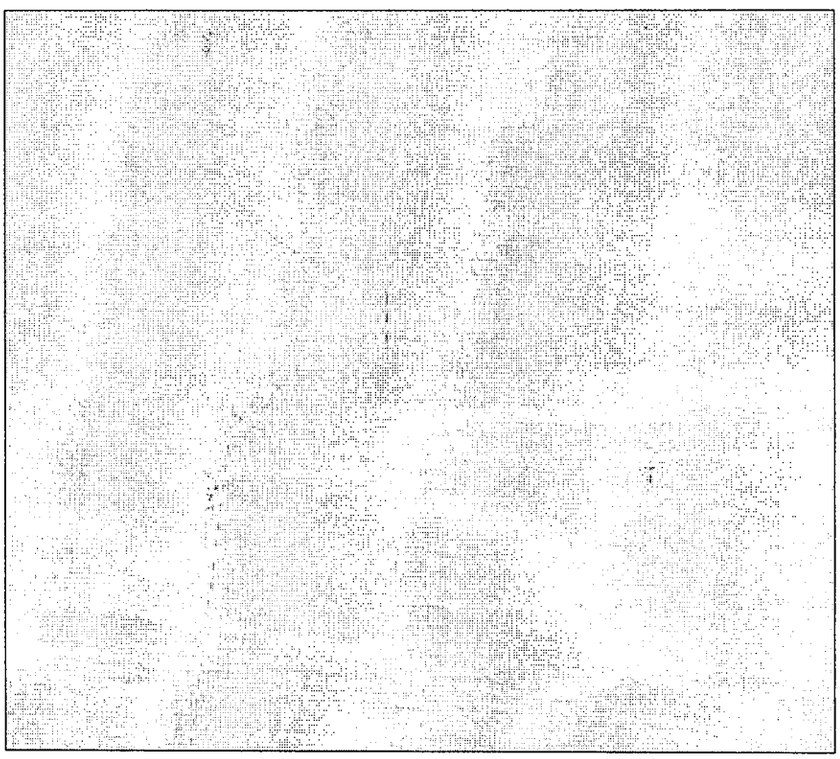
8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	5 de septiembre de 2008	61/094,841
	Estados Unidos de América	22 de octubre de 2008	61/197,065

9 Comprobante de pago No. 11-26,792 // 11-26,746 // 11-26,798 // 11-26,799
Fecha 25 de marzo de 2011

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-2843

ANEXOS

INVENTORES

1.) SCOTT, Ian, L.

(22906 111th Street Southeast, Monroe, Washington 98272, Estados Unidos de América);

2.) KUKSA, Vladimir, Aleksandrovich

(16618 Juanita Dr.,NE, Apt. 201b, Kenmore, Washington 98028, Estados Unidos de América);

3.) KUBOTA, Ryo

(5716 NE 56th Street, Seattle, Washington 98105, Estados Unidos de América);

4.) HONG, Feng

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026792

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	PEUTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	571.000.00	571.000.00
				$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041809- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 525

3

P-2843

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026746

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	PENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____
- ****** -
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041809- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 525

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026798

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041809- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEITII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 525

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0026799

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754337	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	PENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-041809- -00000-0000
Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIVII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 525

b

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:

Cámara de Comercio de Bogotá, D.C. Legalización para constar que la firma coincide con su Original FOTOCOPIA a la Vista 11 FEB 2011

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

Sam Reed, Secretary of State

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 Circulo de Bogotá D.C., hago constar que esta FOTOCOPIA coincide con su Original que tuvo a la vista

17 FEB 2011

NOTARIA ONCE BOGOTA D.C. 11

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

2/2/10

8

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

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

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

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

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

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

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

_____

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

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

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

_____
Notario Público

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

CERTIFICADO NOTARIAL **(Cuando el solicitante es INDIVIDUO)**

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

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

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

_____
Notario Público

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

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

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

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

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

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

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

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

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

_____

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

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

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

Robin Ethridge 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

Comp. Notario Cert. Art. 11 Dcto. 960/70 Bogotá, D.C. hace constar que la presente FOTOCOPIA concuerda con su Original que ha tenido a la vista.
1 FEB 2011
NOTARIO CINCE
BOGOTA, D.C.

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

2/25/10

9

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 domic[illegible] Washington, Estados Unidos de América anterior.

2. El otorgante es conocido personalment[illegible] tiene capacidad legal para ejecutar el documento.

Como Notario Civil del Circulo de Bogotá, D.C. hago constar que esta Fotocopia es igual a la vista que he tenido a la vista el documento 17 FEB 2011 BOGOTA D.C. 11

10

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

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

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

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

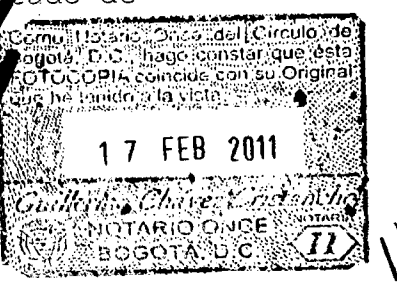
****

Estados Unidos de América
El Estado de Washington
El sello del Estado de Washington 1889
Secretario de Estado

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

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

CERTIFICADO



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

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

Como Notario Once del Círculo de Bogotá D.C., hago constar que ésta FOTOCOPIA coincide con su Original que he tenido a la vista.
17 FEB 2011
NOTARIO ONCE
BOGOTÁ D.C.
11

12

COMPUESTOS ENLAZADOS CON AZUFRE PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES Y TRASTORNOS OFTALMICOS

Resumen

Se proporciona compuestos enlazados con azufre, sus composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos, tales como degeneración macular relacionada con la edad y Enfermedad de Stargardt, mediante el uso de tales compuestos y composiciones.

REFERENCIA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Patente Norteamericana No. 61/094.841 presentada el 5 de septiembre de 2008, la cual se incorpora aquí íntegramente a modo de referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

La degeneración macular afecta entre diez y quince millones de pacientes en los Estados Unidos y es la principal causa de ceguera en poblaciones de persona de edad mayor en todo el mundo. La degeneración macular relacionada con la edad afecta a la visión central y causa la pérdida de células fotoreceptoras en la parte central de la retina llamada mácula. La degeneración macular puede ser clasificada en dos tipos: tipo seco y tipo húmedo. La forma seca es más común que la forma húmeda; más o menos el 90% de los pacientes con degeneración macular relacionada con la edad reciben el diagnóstico de forma seca. La forma húmeda de la enfermedad y la atrofia geográfica, que es el fenotipo en la etapa terminal de la degeneración macular relacionada con la edad, causa la pérdida más grave de la visión. Se cree que todos los pacientes quienes desarrollan la degeneración macular relacionada con la edad, en la forma húmeda,

han desarrollado previamente degeneración macular relacionada con la edad durante un período prolongado. Todavía se desconocen las causas exactas de la degeneración macular relacionada con la edad. La forma seca de la degeneración macular relacionada con la edad puede tener su origen en la senectud y adelgazamiento de los tejidos maculares, asociado con la deposición de pigmento en el epitelio del pigmento macular de la retina. En la degeneración macular relacionada con la edad húmeda, nuevos vasos sanguíneos crecen por debajo de la retina, forman tejido cicatricial, sangran y dejar escapar fluido. La retina superyacente puede ser gravemente dañada, creando áreas de "ceguera" en la visión central.

Para la gran mayoría de pacientes quienes tienen la forma seca de degeneración macular, todavía no se encuentra disponible ningún tratamiento efectivo. Debido a que la forma seca precede al desarrollo de la forma húmeda de degeneración macular, la intervención terapéutica para prevenir o demorar el avance de la enfermedad en la degeneración macular relacionada con la edad en su forma seca podría beneficiar a los pacientes que presentan esta condición y podría reducir la incidencia de la forma húmeda.

La disminución de la visión observada por el paciente o los rasgos característicos detectados por un oftalmólogo durante un examen rutinario de los ojos podría ser el primer indicador de la degeneración macular relacionada con la edad. La formación de "drusen" o residuo membranoso por debajo del epitelio del pigmento de la mácula de la retina es frecuentemente la primera señal física de que se está desarrollando la degeneración macular

15

relacionada con la edad. Los síntomas tardíos incluyen la distorsión percibida de las líneas rectas y, en casos avanzados, aparece en el centro de la visión un área oscura borrosa o área con ausencia de visión y/o puede haber cambios en la percepción del color. En los pacientes más jóvenes pueden presentarse también formas diferentes de degeneraciones maculares genéticamente relacionada. En otras maculopatías, los factores de la enfermedad son herencia, nutricionales, traumáticos, infecciosos u otros factores ecológicos. Glaucoma es un término amplio utilizado para describir un grupo de enfermedades que causan una pérdida lenta pero progresiva del campo visual, generalmente asintomática. La ausencia de síntomas puede conducir a un diagnóstico demorado de glaucoma hasta las etapas terminales de la enfermedad. Se calcula que el predominio del glaucoma es de 2,2 millones en los Estados Unidos, con más o menos 120.000 casos de ceguera atribuibles a la condición. La enfermedad es particularmente predominante en el Japón, que tiene cuatro millones de casos reportados. En muchas partes del mundo, el tratamiento es menos accesible que en los Estados Unidos y Japón y en consecuencia el glaucoma puede ser calificado como una causa principal de ceguera a nivel mundial. Inclusive si los sujetos que padecen de glaucoma no quedan ciegos, su visión queda severamente perjudicada.

La pérdida progresiva del campo visual periférico en el glaucoma es causada por la muerte de las células ganglionares en la retina.

Las células ganglionares son un tipo específico de neurona

16

de proyección que conecta el ojo con el cerebro. El glaucoma va acompañado frecuentemente por un aumento en la presión intraocular. El tratamiento corriente incluye el uso de medicamentos que disminuyen la tensión intraocular; sin embargo, los métodos contemporáneos para disminuir la tensión intraocular son frecuentemente insuficientes para detener completamente el avance de la enfermedad. Se cree que las células ganglionares serán susceptibles a la tensión y muchas sufren de degeneración permanente antes de que disminuya la tensión intraocular. Se observa un número creciente de casos de glaucoma con tensión normal, en los cuales se degeneran las células ganglionares sin un aumento observado en la tensión intraocular. Los medicamentos corrientes para el glaucoma tratan solamente la tensión intraocular y no son efectivos para prevenir o invertir la degeneración de las células ganglionares.

Informes recientes sugieren que el glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa, similar a la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson en el cerebro, excepto que afecta específicamente a las neuronas de la retina. Las neuronas de la retina del ojo se originan en las neuronas del paramencéfalo del cerebro. Aunque se cree de manera errónea que las neuronas de la retina no forman parte del cerebro, las células de la retina son componentes clave del sistema nervioso central que interpretan a las señales procedentes de las células sensibles a la luz. La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia entre los ancianos. La demencia es un trastorno cerebral que afecta a la capacidad de una persona para

17

realizar actividades diarias. La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad que afecta a cuatro millones de personas en Estados Unidos solamente. Se caracteriza por una pérdida de las células nerviosas en áreas del cerebro que son vitales para la memoria y otras funciones mentales. Los medicamentos corrientemente disponibles pueden mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer durante un tiempo relativo, pero no existe ningún medicamento disponible para tratar o detener completamente la declinación progresiva de la función mental. Investigación reciente sugiere que las células gliales que apoyan a las neuronas o células nerviosas pueden tener defectos en los pacientes de enfermedad de Alzheimer, pero permanece desconocida la causa de tal enfermedad. Las personas con enfermedad de Alzheimer parecen tener una mayor incidencia de glaucoma y generación macular relacionada con la edad, indicando que una patogénesis similar puede sustentar enfermedades neurodegenerativas del ojo y el cerebro. (Ver Giasson y otros, *Free Radic. Biol. Med.* 32:1264-75 (2002); Johnson y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11830-35 (2002); Dentchev y otros, Mol. Visc. 9:184-90 (2003)).

La muerte celular neuronal sustenta la patología de estas enfermedades. Desgraciadamente, se ha descubierto muy pocas composiciones y métodos que mejoran la supervivencia de las células neuronales de la retina, particularmente la supervivencia de las células fotoreceptoras. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar y desarrollar composiciones que puedan ser utilizadas para el tratamiento y profilaxis de

18

cierto número de enfermedades y trastornos de la retina que tienen la muerte de las células neuronales como un elemento primario o asociado en su patogénesis.

En las células fotoreceptoras de vertebrados, la irradiación de un fotón causa la isomerización del cromóforo 11-cis-retinilideno a total-trans-retinilideno y desacoplamiento a partir de los receptores opsina visuales. Esta fotoisomerización activa los cambios de conformación de las opsinas, los cuales a su vez inician la cadena bioquímica de las reacciones denominadas fototransducción (Filipek y otros, *Annu. Rev. Physiol.* 65:851-79 (2003)). La regeneración de los pigmentos visuales requiere que el cromóforo sea convertido nuevamente a la configuración 11-cis en los procesos denominados colectivamente ciclo retinoide (visual) (ver, por ejemplo, McBee y otros, *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001). En primer lugar, el cromóforo es liberado desde la opsina y reducido en el fotoreceptor por las deshidrogenasas retinol. El producto, total-trans-retinol, queda atrapado en el epitelio adyacente del pigmento de la retina en la forma de ésteres insolubles de ácido graso, en estructuras celulares conocidas como retinosomas (Imanishi y otros, *J. Cell. Biol.* 164:373-87 (2004)).

En la enfermedad de Stargardt (Allikmets y otros, *Nat. Genet.* 15:236-46 (1997)), una enfermedad asociada con mutaciones en el transportador ABCR que actúa como flippasa, la acumulación de total-trans-retinal puede ser responsable por la formación de un pigmento lipofuscina, A2E, que es tóxico para las células epiteliales del pigmento de la retina y causa degeneración

progresina de esta última y, en consecuencia, pérdida de la visión (Mata y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7154-59 (2000); Weng y otros, *Cell* 98:13-23 (1999)). El tratamiento de pacientes con un inhibidor de deshidrogenasas retinol, 13-cis-RA (Isotretinoin, Accutane®, Roche) ha sido considerado como una terapia que podría prevenir o retardar la formación de A2E y podría tener propiedades protectoras para conservar la visión normal (Radu y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:4742-47 (2003)). Se ha utilizado 13-cis-RA para retardar la síntesis de 11-cis-retinal mediante la inhibición de 11-cis-RDH (Law y otros, *Biochem. Res. Commun.* 161:825-9 (1989)), pero su uso puede ser asociado también con importante ceguera nocturna. Otros han propuesto que 13-cis-RA trabaja para evitar la regeneración de cromóforo mediante la fijación de RPE65, una proteína esencial para el proceso de isomerización en el ojo (Gollapalli y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:10030-35 (2004)). Gollapalli y otros han informado que 13-cis-RA bloqueó la formación de A2E y sugirieron que este tratamiento puede inhibir la acumulación de lipofuscina y, así, puede demorar el comienzo de la pérdida visual en la enfermedad de Stargardt o degeneración macular relacionada con la edad, ambas de las cuales están asociadas con acumulación de lipofuscina relacionada con el pigmento de la retina. Sin embargo, el bloqueo del ciclo retinoide y la formación de opsina sin ligando puede dar como resultado consecuencias más severas y empeoramiento de la prognosis del paciente (ver, por ejemplo, Van Hooser y otros, *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002): Woodruff y otros, *Nat. Genet.* 35:158-164

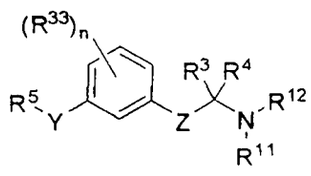
20

(2003)). La falla en la formación del cromóforo puede conducir a degeneración progresiva de la retina y puede producir un fenotipo similar a la Amaurosis Congénita de Leber (LCA), es una condición genética muy rara que afecta a niños poco después del nacimiento.

RESUMEN DE LA INVENCION

Existe en este campo la necesidad de disponer de un tratamiento efectivo de enfermedades o trastornos oftálmicos que dan como resultado la disfunción oftálmica, incluyendo aquellos descritos anteriormente. En particular, existe la necesidad apremiante de disponer de composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad de Stargardt y degeneración macular relacionada con la edad, sin causar efectos secundarios indeseables tales como degeneración progresiva de la retina, condiciones similares a Amaurosis Congénita de Leber, ceguera nocturna o deficiencia sistémica de vitamina A. Existe también la necesidad de disponer de tratamientos efectivos para otras enfermedades y trastornos oftálmicos que afectan perjudicialmente a la retina.

En una forma, se trata de un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula (I)

21

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un

22

enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo,

23

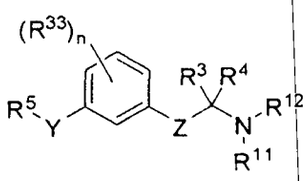
alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto de la Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

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

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo o carbociclo alquilo;

24

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

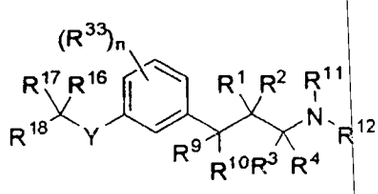
cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} y R^{35} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto de la Fórmula (Ib):



Formula (Ib)

en la cual:

Y es $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o

NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

26

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. En una forma adicional, es el compuesto en el cual cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, OR^6;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

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

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

En una forma adicional, es el compuesto en el cual R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

En otra forma, es el compuesto en el cual R^{11} es hidrógeno y R^{17} es $-C(=O)R^{13}$, en la cual R^{13} es alquilo.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u OR^6;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo u OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

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

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

En una forma adicional, es el compuesto en el cual n es 0;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u OR^6;

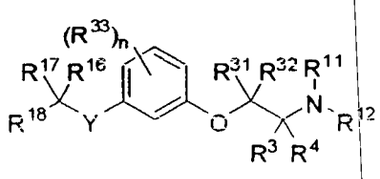
R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo u OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} son cada uno en forma independiente alquilo; y

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

En otra forma adicional, es el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



Formula (Ic)

28

en la cual:

Y es $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

R^{13} está seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

cada R^{16} y R^{17} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo;

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

En otra forma, es el compuesto en el cual cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

29

En otra forma, es el compuesto en el cual:

R^{31} y R^{32} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

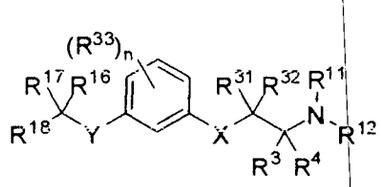
R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo; y

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

En otra forma, es el compuesto en el cual R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es es hidrógeno o hidroxi.

En otra forma, es el compuesto en el cual R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

En otra forma, es el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Id):



Formula (Id)

en la cual:

Y es S-$C(R^{14})(R^{15})$-, $S(=O)$-$C(R^{14})(R^{15})$ o S-$(=O)_2$-$C(R^{14})(R^{15})$-;

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

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente

30

a partir de hidrógeno; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R^{13} está seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo;

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo;

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

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. En una forma adicional, es el compuesto en el cual cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

En otra forma, es el compuesto en el cual:

R^{31} y R^{32} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están

31

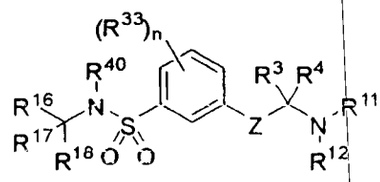
unidos, forman un carbociclilo; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual R^{16} y R^{17} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

En una forma adicional, es el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ie):



Fórmula (Ie)

en la cual:

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

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

cada uno de R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{16} y R^{17} están seleccionados en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; y opcionalmente R^{40} y cualesquiera de R^{16} o R^{17} forman un heterociclo;

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

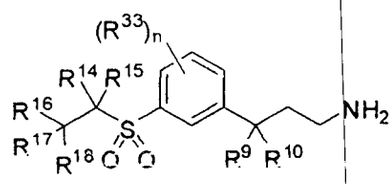
cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo;

33

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno o alquilop; u opcionalmente R^{40} y cualesquiera de R^{16} y R^{17} forman un heterociclo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el compuesto que tiene la Fórmula (If):



Formula (If)

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor álquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir 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;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

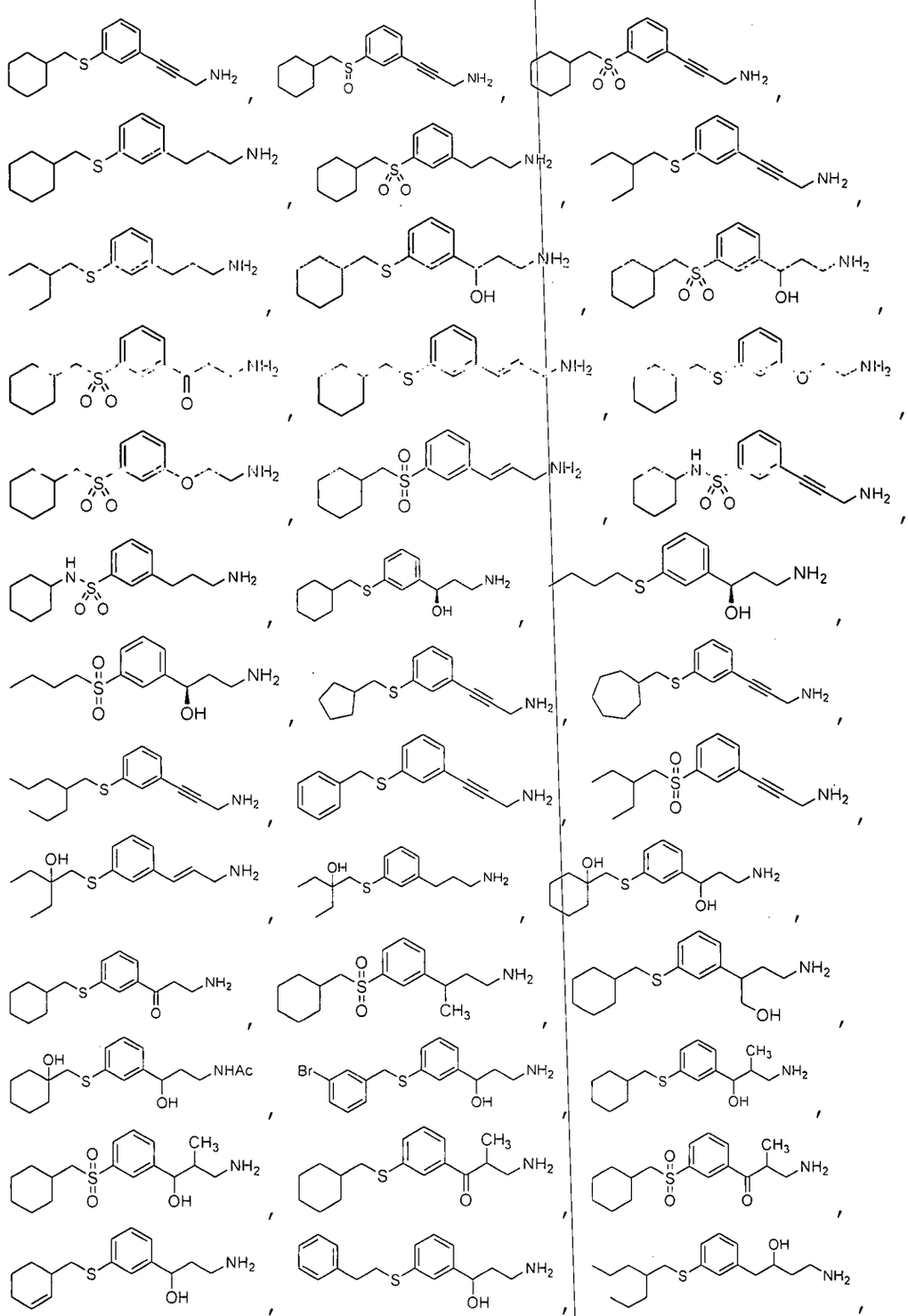
cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir

34

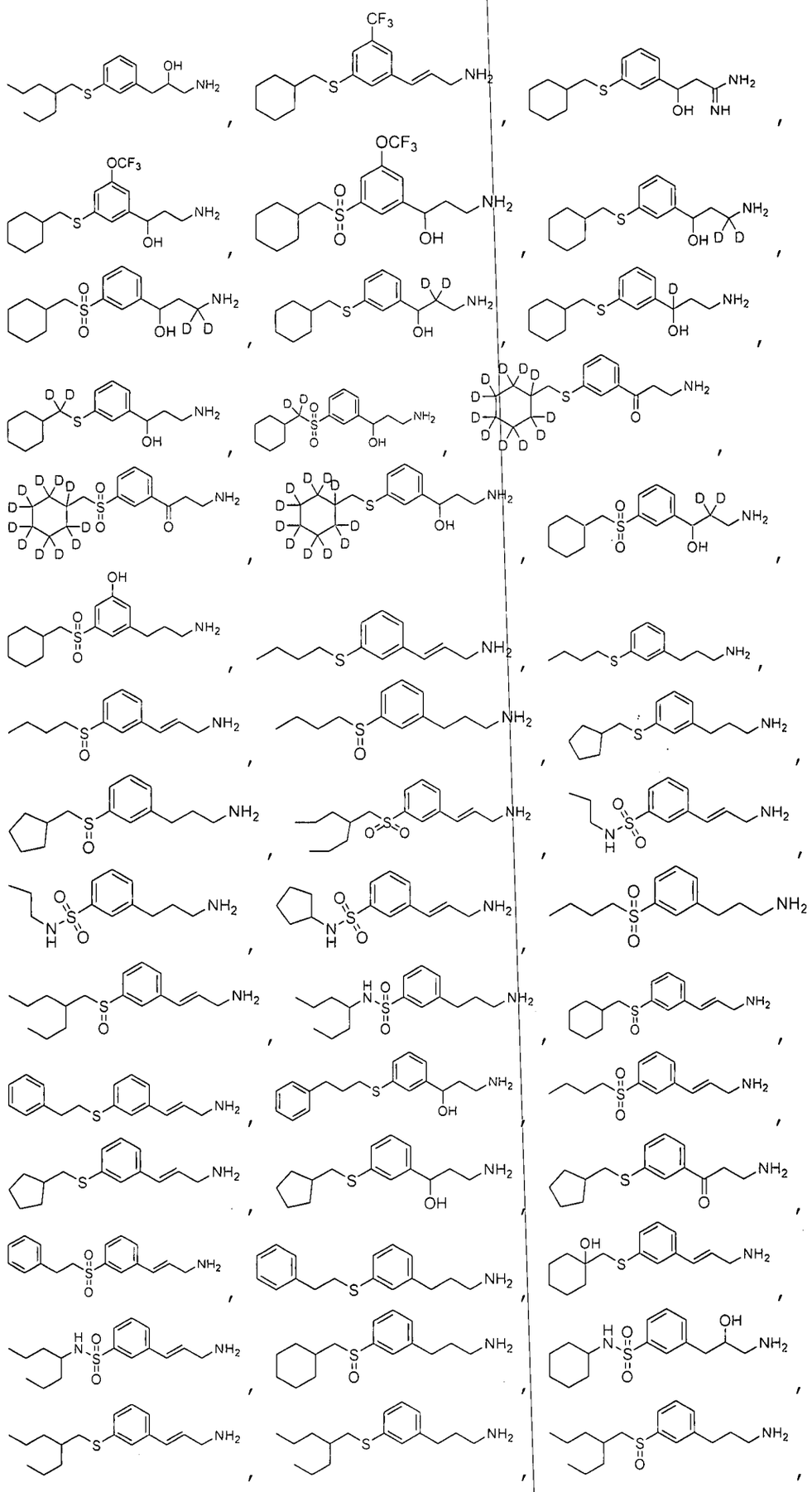
de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

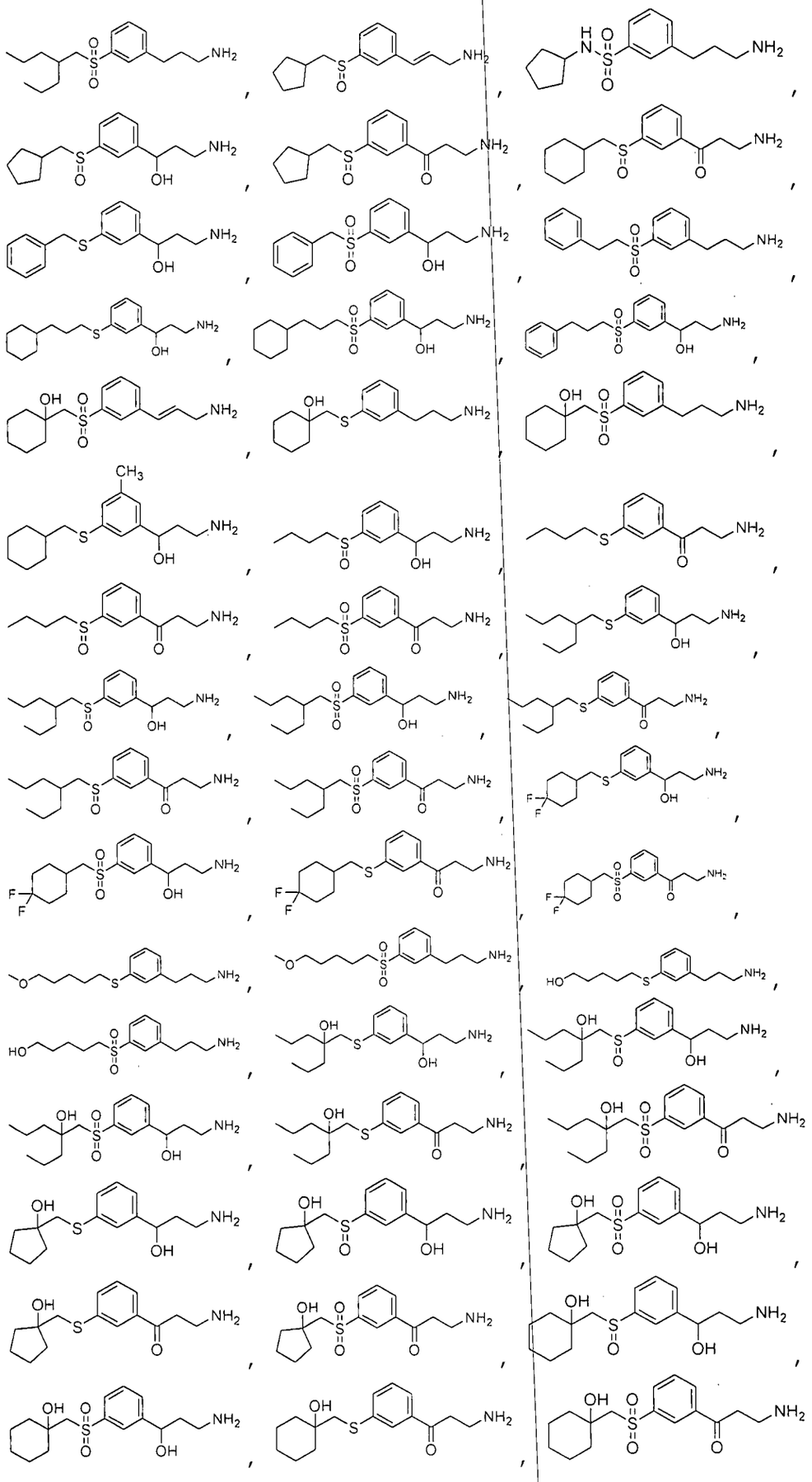
n es 0, 1 o 2.

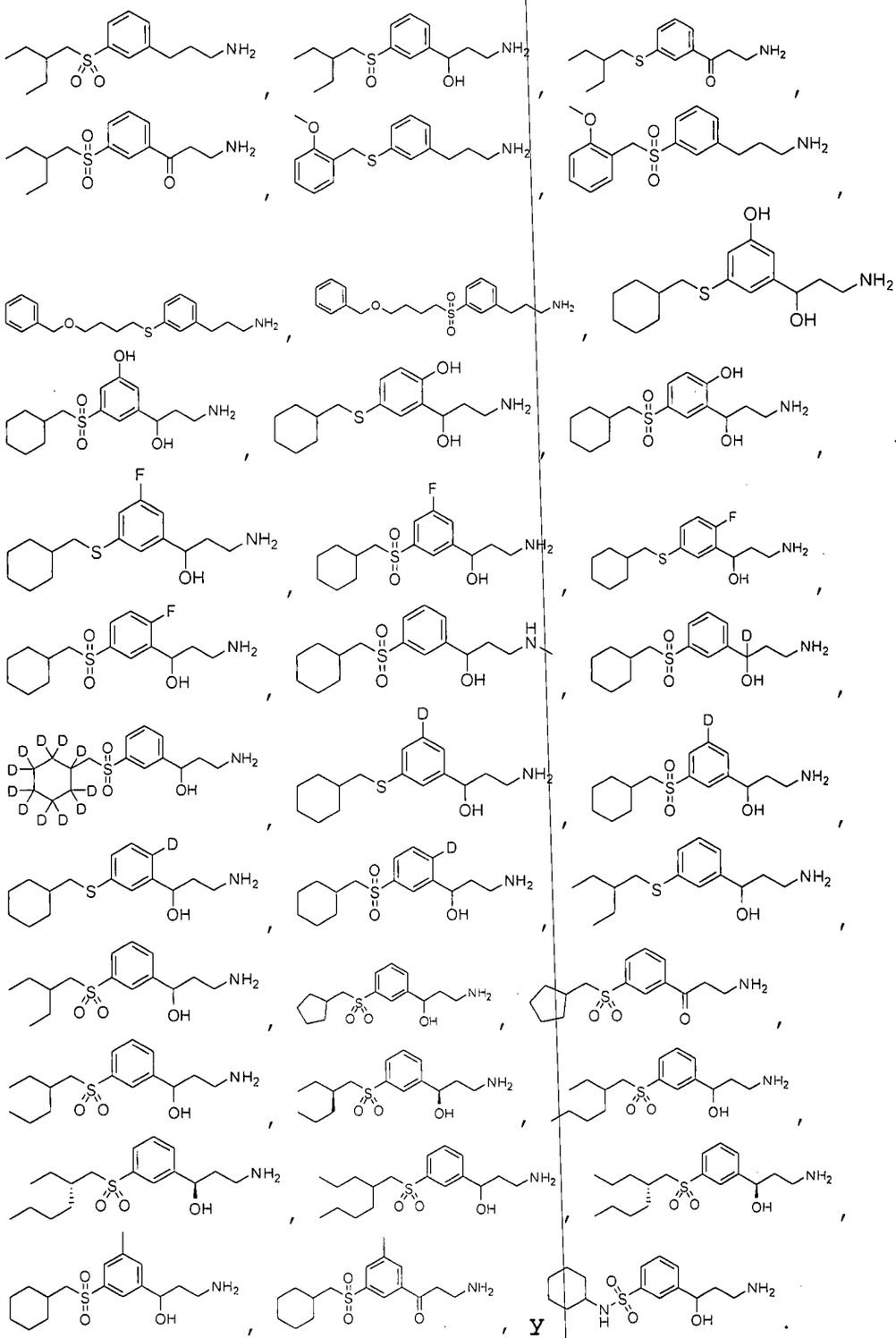
En una forma específica, es un compuesto seleccionado partir de:



35

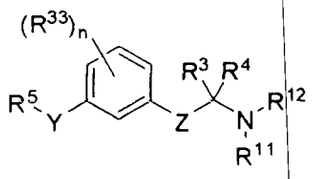






En una forma adicional, es una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento farmacéuticamente aceptable del mismo:

38



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

39

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente

40

a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

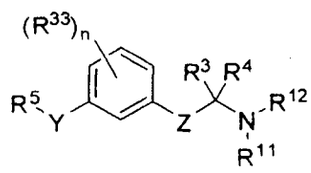
cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

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

$C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})$-X-$C(R^{31})(R^{32})$-;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, S-$C(R^{14})(R^{15})$-, S(=O)-$C(R^{14})(R^{15})$ o S-$(=O)_2$-$C(R^{14})(R^{15})$-;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo

42

para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de

43

alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

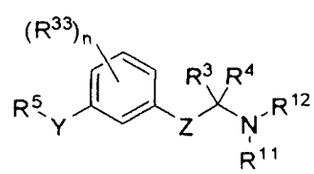
cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es una enfermedad o trastorno de la retina. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno de la retina es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la

retina asociado con SIDA. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia.

En una forma adicional, es el método de inhibir por lo menos una trans-cis-isomerasa del ciclo visual en una célula, el cual comprende el contacto de la misma con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí, inhibiendo así por lo menos a una trans-cis isomerasa del ciclo visual. En una forma adicional, es el método en el cual la célula es una célula epitelial del pigmento de la retina (RPE).

En una forma adicional, es el método para inhibir por lo menos una trans-cis isomerasa del ciclo visual en un sujeto, el cual comprende administrar a este último la composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

46

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o

47

heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el método en el cual el sujeto es una persona. En una forma adicional, es el método en el cual se inhibe la acumulación del pigmento lipofuscina en el ojo de un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En una forma adicional, es el método en el cual se inhibe la degeneración de una célula de la retina. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de la retina. En una forma adicional, es el método en el cual la espiral neuronal de la retina es una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal o una célula bipolar. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula epitelial del pigmento de la retina (RPE).

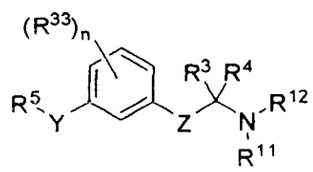
En una forma adicional, es un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 µM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, en el cual el extracto

48

comprende además CRALBP, en el cual el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, el compuesto es un compuesto no retinoide. En una forma adicional, es el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 0,1 µM o menos. En una forma adicional, es el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinoide con un valor IC_{50} de aproximadamente 0,01 µM o menos.

En una forma adicional, es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol; en el cual dicha reacción tiene lugar en una célula epitelial del pigmento de la retina; y en el cual dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el compuesto no retinoide en el cual se mide el valor ED_{50} después de administrar una sola dosis del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más.

En una forma adicional, es el compuesto no retinoide cuya estructura corresponde a la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

49

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

50

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o

51

heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinoide con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT; dicho extracto contiene además CRALB, donde el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, la cual ocurre en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

En una forma adicional, es un método para modular al flujo de cromóforo en un ciclo retinoide que comprende introducir en el sujeto un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método que da como resultado una

52

reducción del pigmento lipofuscina en un ojo del sujeto. En otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En todavía otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En una forma adicional, es un método para modular el flujo de cromóforo en un ciclo retinoide, el cual comprende introducir en un sujeto un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En todavía otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En una forma adicional, es un método para modular al flujo de cromóforo en un ciclo retinoide que comprende introducir en un sujeto un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina en un ojo del sujeto. En otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En todavía otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En una forma adicional, es un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual

57

comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y en el cual el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia de Stargardt. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos-bastoncillos, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina asociada con re-irrigación por isquemia, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la retina asociado con SIDA. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento

54

lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

En una forma adicional, es un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, en la cual dicha reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos-bastoncillos, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina asociada con re-irrigación por isquemia, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un

trastorno de la retina asociado con SIDA. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

En una forma adicional, es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí.

En una forma adicional, es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

En una forma adicional, es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

En un forma adicional, es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí.

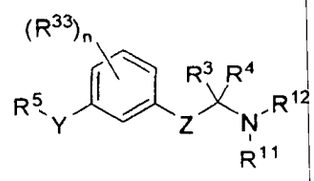
En un forma adicional, es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se

56

describió aquí.

En un forma adicional, es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

En una forma adicional, es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último la composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

57

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un

58

imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo,

59

heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 µM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde el compuesto es estable en solución durante por lo menos 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo de este modo la isquemia en el ojo.

En otra forma, es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto; dicho método comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe la reacción de isomerasa que produce 11-cis-retinol, donde tiene lugar la reacción de isomerasa en la célula epitelial del pigmento de la retina; y donde dicho compuesto tiene un valor ID_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la

60

composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo de este modo la isquemia en el ojo.

En otra forma, es un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde el compuesto es estable en solución durante aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

En otra forma, es un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe una reacción de isomeraza productora de 11-cis-retinol, donde la reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor IC_{50} de aproximadamente 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional,

61

es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

En otra forma, es un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con el compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal. En todavía otra forma, es el método en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

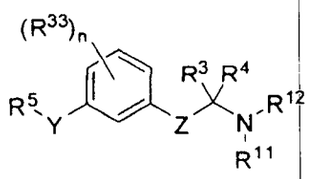
En otra forma, es un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde el compuesto es estable en solución durante por lo menos 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de esta última. En todavía otra forma, es el método en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

En otra forma, es un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la

62

retina y donde dicho compuesto tiene un valor IC_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de esta última. En todavía otra forma, es el método en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

En una forma adicional, es un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor

63

alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, 64

arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

65

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir

de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el método en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En otra forma, es un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 µM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde dicho compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En otra forma, es un método para reducir al pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

66

INCORPORACION POR REFERENCIA

Se incorporan aquí a modo de referencia todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente, hasta el mismo punto en que cada publicación, patente o solicitud de patente separada fuese específica a individualmente incorporada a modo de referencia.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Las nuevas características de la invención se describen de manera particular en las reivindicaciones finales. Se podrá comprender mejor las características y ventajas de la presente invención con referencia a la siguiente descripción detallada que ofrece formas ilustrativas en las cuales se utilizan los principios de la invención y también con referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La figura 1 ilustra la inhibición de la producción de 11-cis-retinol, dependiente de la dosis (ensayada mediante una prueba de isomerasa humana *in vitro*), mediante el compuesto del Ejemplo 5.

La figura 2 ilustra la inhibición de la producción de 11-cis-retinol, dependiente de la dosis (ensayada mediante una prueba de isomerasa humana *in vitro*), mediante el compuesto del Ejemplo 11.

La figura 3 ilustra la inhibición de la producción de 11-cis-retinol, dependiente de la dosis (ensayada mediante una prueba de isomerasa humana *in vitro*), mediante el compuesto del Ejemplo 14.

La figura 4 ilustra la inhibición de la producción de 11-

67

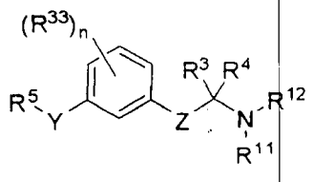
cis-retinol, dependiente de la dosis (ensayada mediante una prueba de isomerasa humana *in vitro*), mediante el compuesto del Ejemplo 17.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Se describe aquí compuesto enlazados con azufre que inhiben una etapa de isomerización del ciclo retinoide. Estos compuestos y las composiciones que los contienen son útiles para inhibir la degeneración de las células de la retina o para mejorar la supervivencia de las mismas. Por lo tanto, los compuestos descritos aquí son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos, incluyendo enfermedades o trastornos de la retina, tales como degeneración macular relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

Compuestos Enlazados con Azufre

En una forma, es un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

68

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, 69

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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

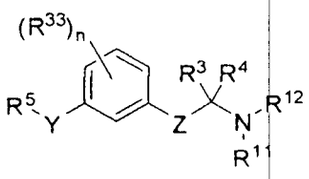
cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a

partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto de la Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

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

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo o carbociclo alquilo;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente

a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

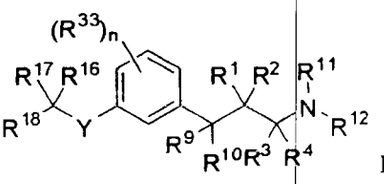
cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} y R^{35} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto de la Fórmula (Ib):



Formula (Ib)

en la cual:

Y es $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

cada uno de R^7 y R^8 están seleccionados en forma

independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. En una forma adicional, es el

compuesto en el cual cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, OR^6;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

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

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

En una forma adicional, es el compuesto en el cual R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

En otra forma, es el compuesto en el cual R^{11} es hidrógeno y R^{17} es $-C(=O)R^{13}$, en la cual R^{13} es alquilo.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u OR^6;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo u OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman

un carbociclilo; y

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

En una forma adicional, es el compuesto en el cual n es 0;

R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u OR^6;

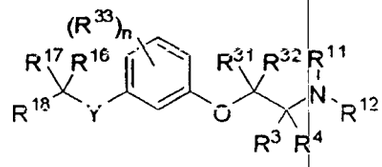
R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo u OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} son cada uno en forma independiente alquilo; y

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

En otra forma adicional, es el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



Formula (Ic)

en la cual:

Y es S-C(R^{14})(R^{15})-, S(=O)-C(R^{14})(R^{15}) o S-(=O)$_2$-C(R^{14})(R^{15})-;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

25

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente

a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

R^{13} está seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

cada R^{16} y R^{17} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo;

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

En otra forma, es el compuesto en el cual cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

En otra forma, es el compuesto en el cual:

R^{31} y R^{32} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

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

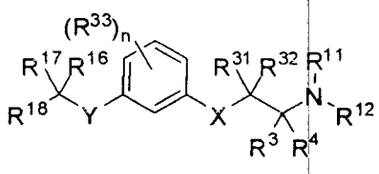
76

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

En otra forma, es el compuesto en el cual R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es es hidrógeno o hidroxi.

En otra forma, es el compuesto en el cual R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

En otra forma, es el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Id):



Formula (Id)

en la cual:

Y es $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

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

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R^{13} está seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo;

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo;

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

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es el compuesto en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno. En una forma adicional, es el compuesto en el cual cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

En otra forma, es el compuesto en el cual:

R^{31} y R^{32} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_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.

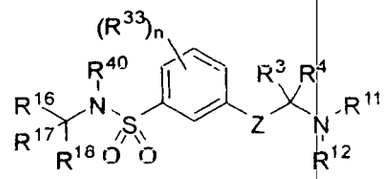
En una forma adicional, es el compuesto en el cual R^{16} y R^{17} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo

opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

En una forma adicional, es el compuesto en el cual R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

En una forma adicional, es el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (Ie):



Formula (Ie)

en la cual:

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

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

cada uno de R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un

enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{16} y R^{17} están seleccionados en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; y opcionalmente R^{40} y cualesquiera de R^{16} o R^{17} forman un heterociclo;

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

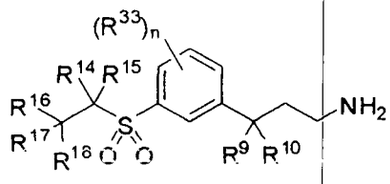
cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno o alquilop; u opcionalmente R^{40} y cualesquiera de R^{16} y R^{17} forman un heterociclo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el compuesto que tiene la Fórmula

(If):



Formula (If)

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir 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;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

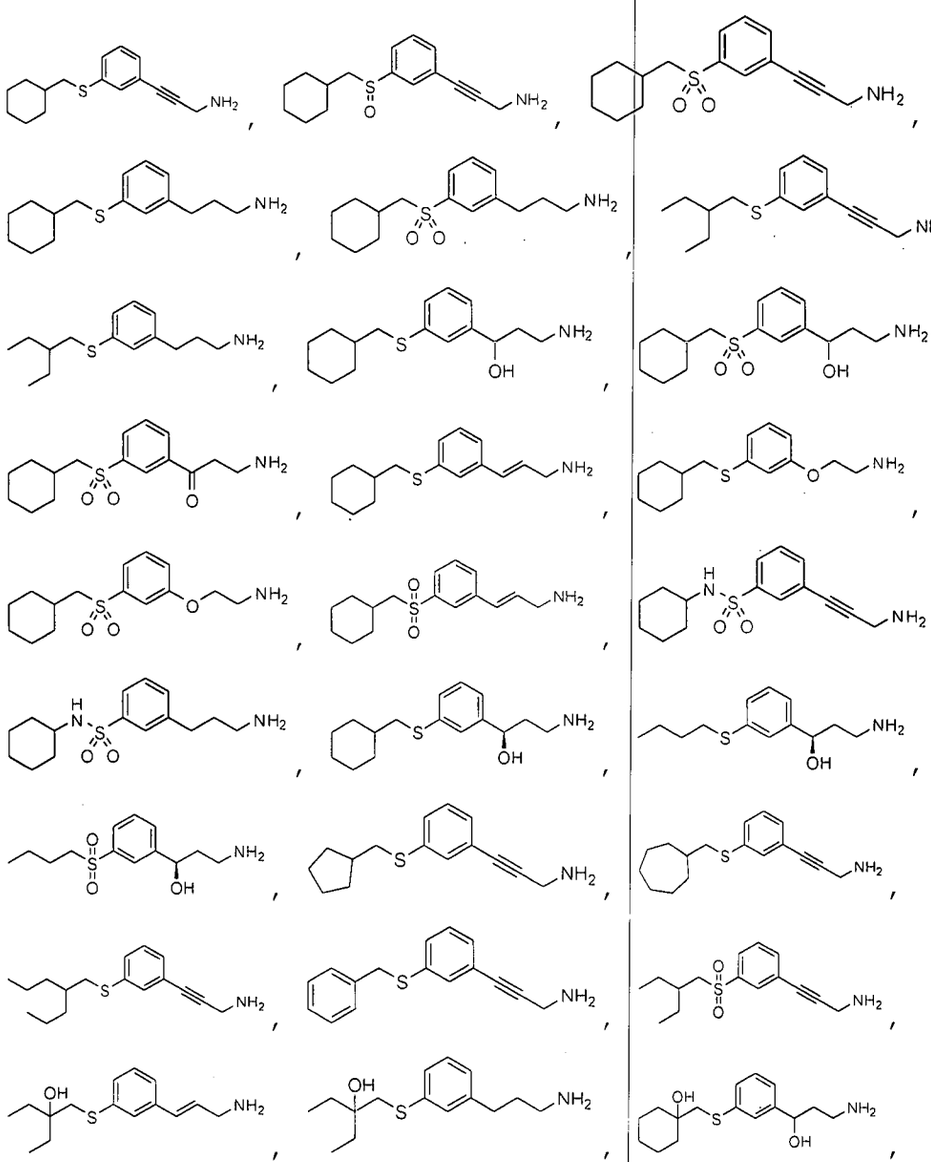
cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

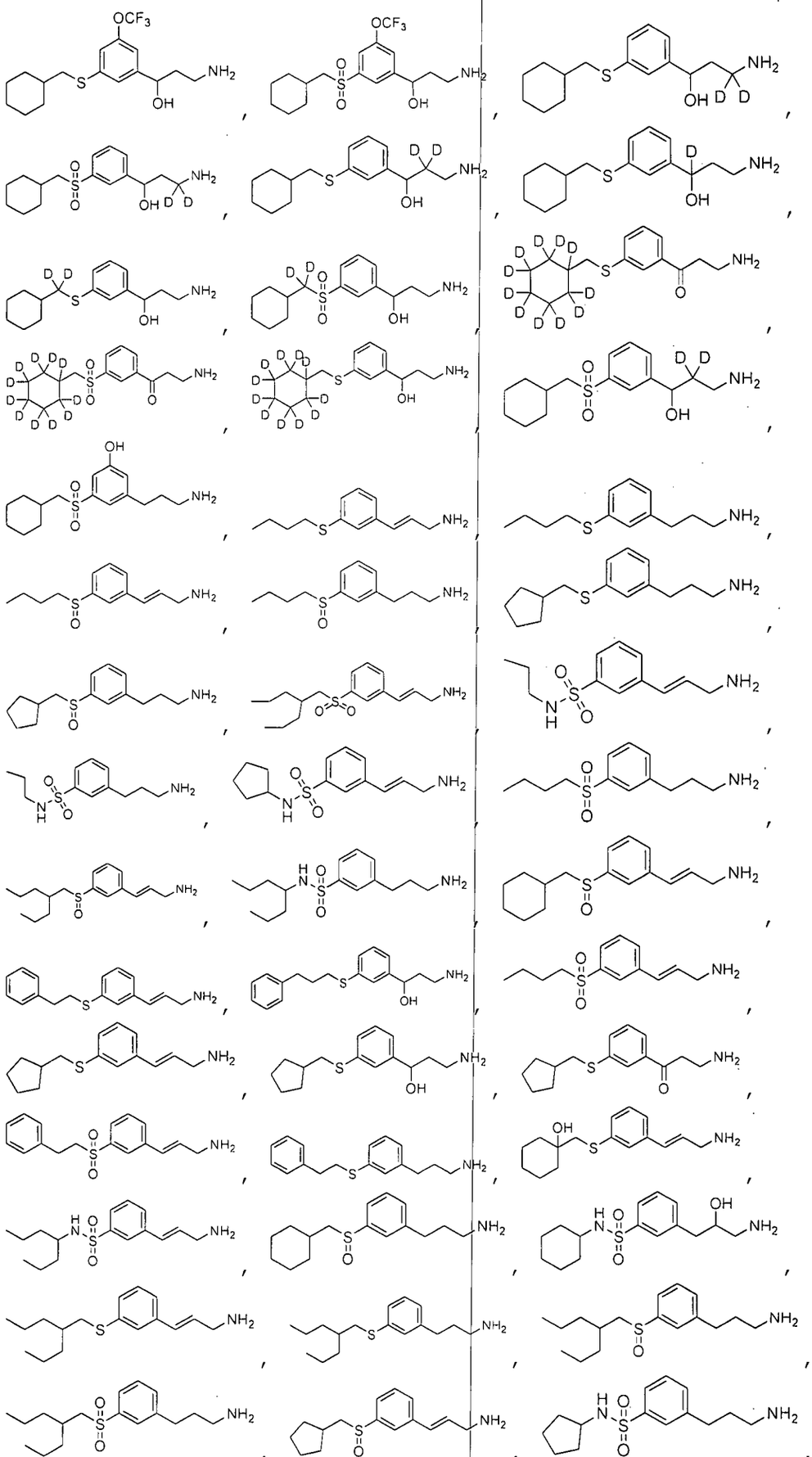
n es 0, 1 o 2.

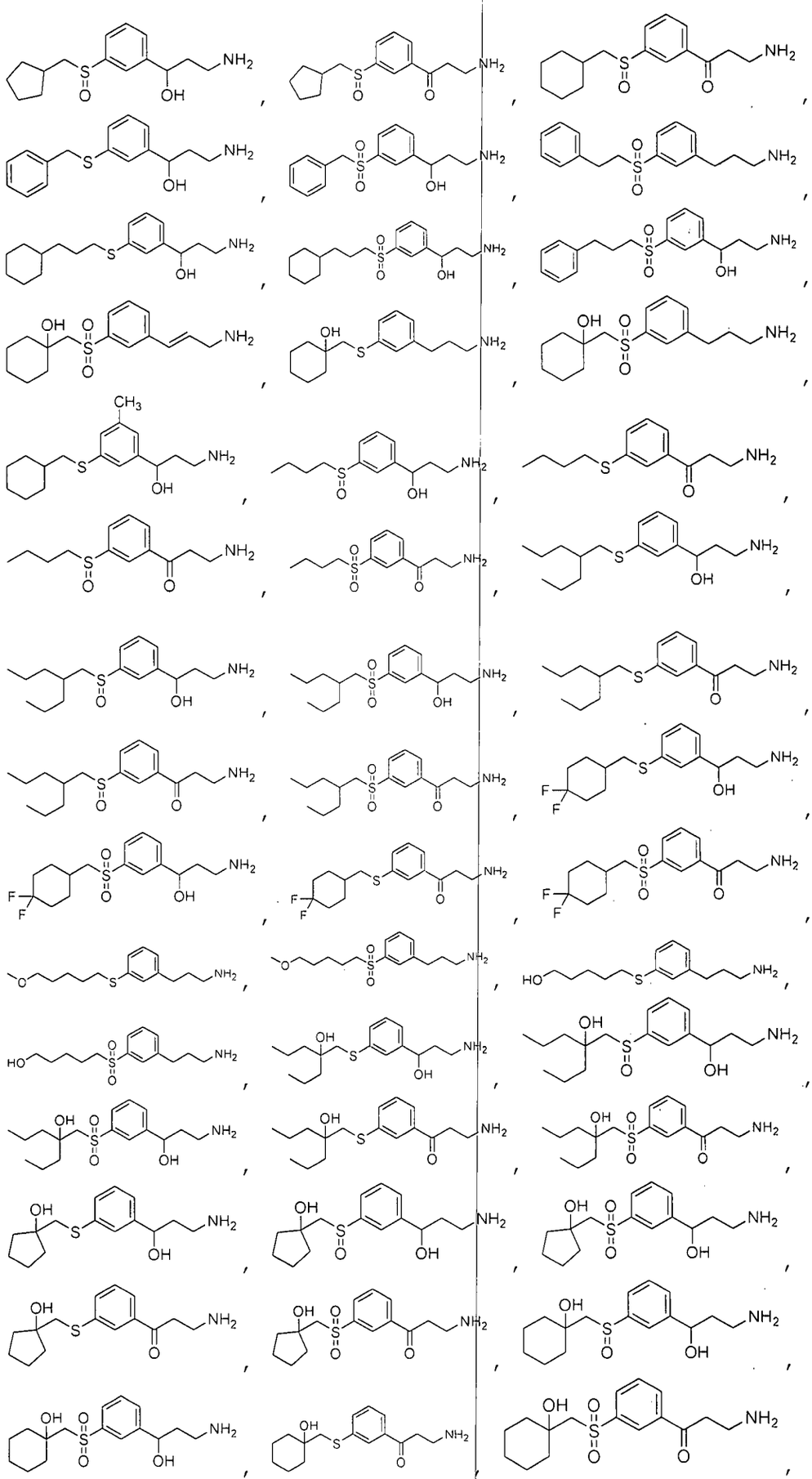
En otra forma, el compuesto de la Fórmula (I) tiene uno, más de uno o todos los átomos ^1H no permutables, reemplazados con átomos ^2H.

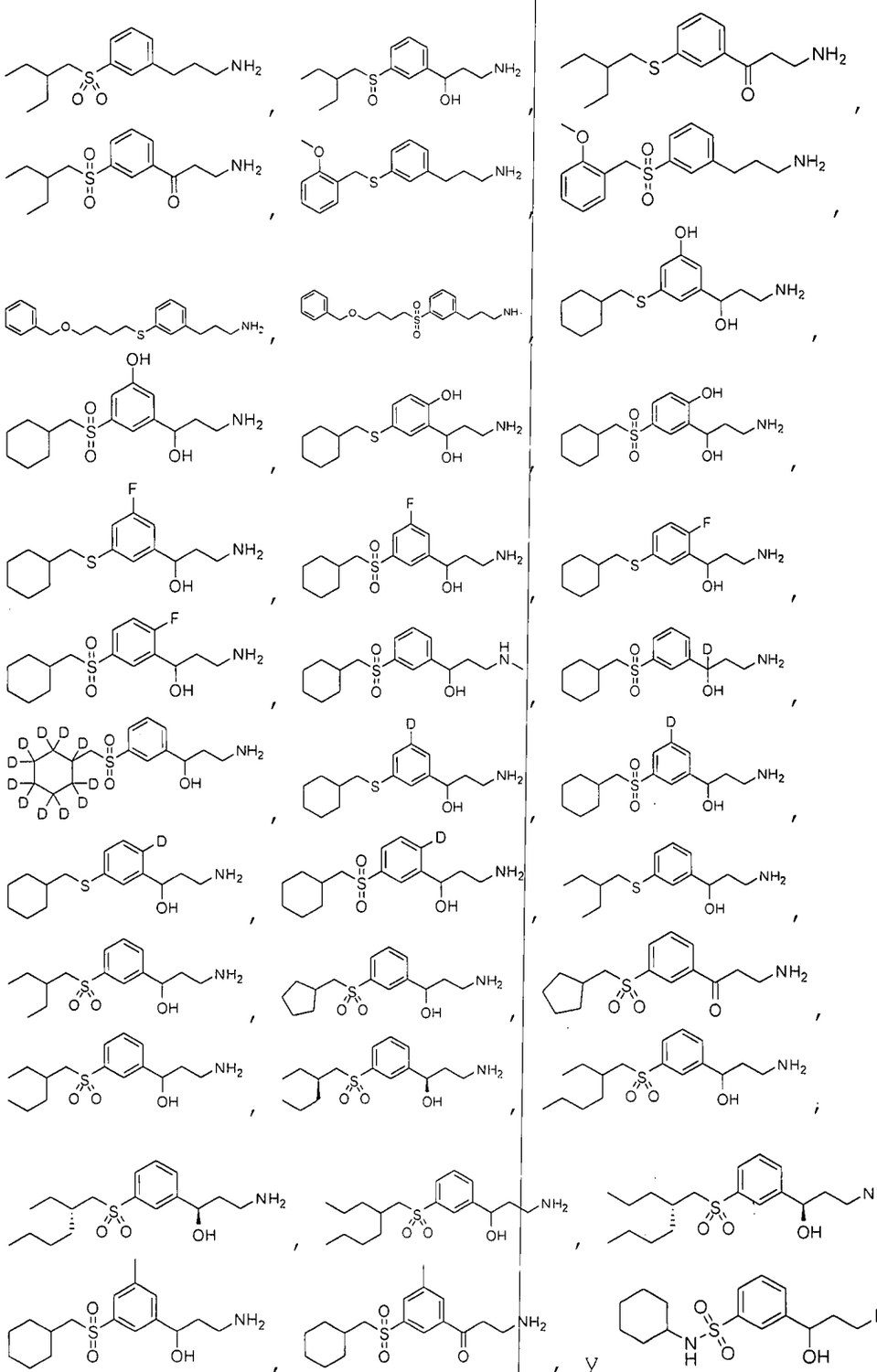
81

Otra forma proporciona un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste de:



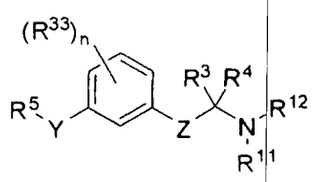






86

En una forma adicional, es una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor

alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

88

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo,

arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

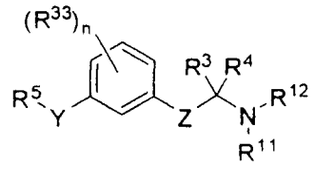
cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a

partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

X es -O-, -S-, -S(=O)-, $S(=O)_2$-, $N(R^{30})$-, C(=O)-, $C(=CH_2)$-,

$(C(=N-NR^{35})-$ o $-C(=N)-OR^{35})-$;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es una enfermedad o trastorno de la retina. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno de la retina es degeneración macular

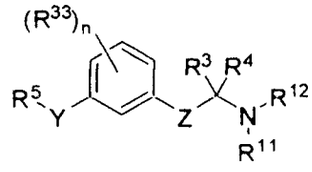
92

relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la retina asociado con SIDA. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia.

En una forma adicional, es el método de inhibir por lo menos una trans-cis-isomerasa del ciclo visual en una célula, el cual comprende el contacto de la misma con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí, inhibiendo así por lo menos a una trans-cis isomerasa del ciclo visual. En una forma adicional, es el método en el cual la célula es una célula epitelial del pigmento de la retina (RPE).

En una forma adicional, es el método para inhibir por lo

menos una trans-cis isomerasa del ciclo visual en un sujeto, el cual comprende administrar a este último la composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

94

aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el método en el cual el sujeto es una persona. En una forma adicional, es el método en el cual se inhibe la acumulación del pigmento lipofuscina en el ojo de un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina

90

(A2E). En una forma adicional, es el método en el cual se inhibe la degeneración de una célula de la retina. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de la retina. En una forma adicional, es el método en el cual la espiral neuronal de la retina es una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal o una célula bipolar. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula epitelial del pigmento de la retina (RPE).

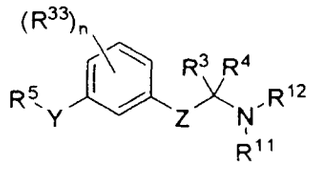
En una forma adicional, es un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, en el cual el extracto comprende además CRALBP, en el cual el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, el compuesto es un compuesto no retinoide. En una forma adicional, es el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 0,1 μM o menos. En una forma adicional, es el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinoide con un valor IC_{50} de aproximadamente 0,01 μM o menos.

En una forma adicional, es un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol; en el cual dicha reacción tiene lugar en una célula epitelial del pigmento de la retina; y en el cual dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el compuesto no retinoide en el cual

97

se mide el valor ED_{50} después de administrar una sola dosis del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más.

En una forma adicional, es el compuesto no retinoide cuya estructura corresponde a la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

98

aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

99

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinoide con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT; dicho

100

extracto contiene además CRALB, donde el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, la cual ocurre en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

En una forma adicional, es un método para modular al flujo de cromóforo en un ciclo retinoide que comprende introducir en el sujeto un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina en un ojo del sujeto. En otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En todavía otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En una forma adicional, es un método para modular el flujo de cromóforo en un ciclo retinoide, el cual comprende introducir en un sujeto un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto. En otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En todavía otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-

101

etanolamina (A2E).

En una forma adicional, es un método para modular al flujo de cromóforo en un ciclo retinoide que comprende introducir en un sujeto un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina en un ojo del sujeto. En otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E). En todavía otra forma, es el método en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En una forma adicional, es un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y en el cual el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia de Stargardt. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos-bastoncillos, distrofia del fondo de ojo de

Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina asociada con re-irrigación por isquemia, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la retina asociado con SIDA. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

En una forma adicional, es un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, en la cual dicha reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una forma adicional, es el método en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de

103

desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, distrofia de conos-bastoncillos, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina asociada con re-irrigación por isquemia, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la retina asociado con SIDA. En una forma adicional, es el método que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

En una forma adicional, es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí.

En una forma adicional, es un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

En una forma adicional, es un método para inhibir la

adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

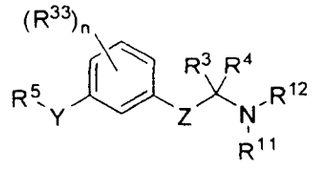
En un forma adicional, es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí.

En un forma adicional, es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

En un forma adicional, es un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol tal como se describió aquí.

En una forma adicional, es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último la composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:

105



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente

106

a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar

107

un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En otra forma, es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 µM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde el compuesto es estable en solución durante por lo menos 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo

108

suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo de este modo la isquemia en el ojo.

En otra forma, es un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto; dicho método comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe la reacción de isomerasa que produce 11-cis-retinol, donde tiene lugar la reacción de isomerasa en la célula epitelial del pigmento de la retina; y donde dicho compuesto tiene un valor ID_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo de este modo la isquemia en el ojo.

En otra forma, es un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde el compuesto es estable en solución durante aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y

durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

En otra forma, es un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe una reacción de isomeraza productora de 11-cis-retinol, donde la reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor IC_{50} de aproximadamente 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

En otra forma, es un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con el compuesto de la Fórmula (I) tal como se describió aquí. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal. En todavía otra forma, es el método en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

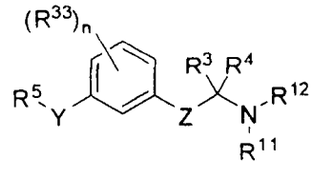
En otra forma, es un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando

110

se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde el compuesto es estable en solución durante por lo menos 1 semana a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de esta última. En todavía otra forma, es el método en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

En otra forma, es un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor IC_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de esta última. En todavía otra forma, es el método en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

En una forma adicional, es un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente

112

a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar

113

un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^{6}, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En una forma adicional, es el método en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

En otra forma, es un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, donde el extracto comprende además CRALBP y donde dicho compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana

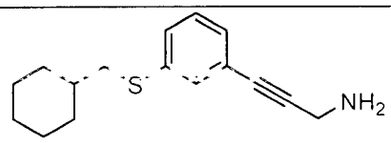
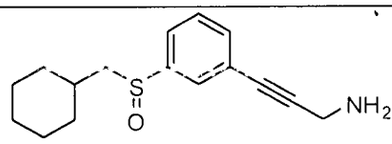
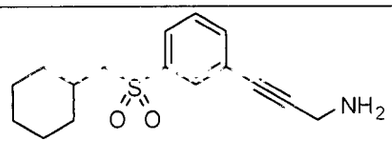
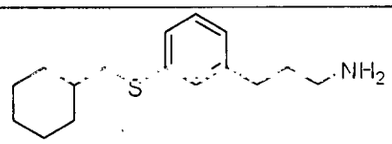
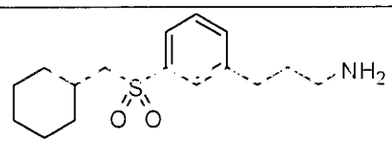
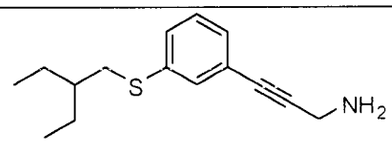
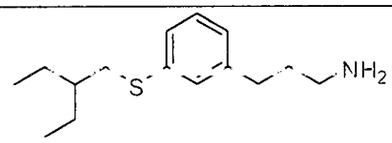
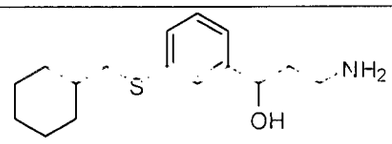
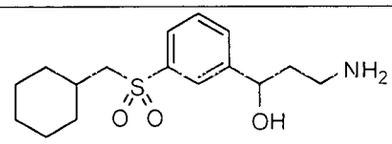
a temperatura ambiente. En una forma adicional, es el método en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

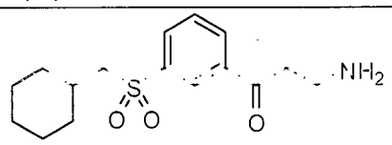
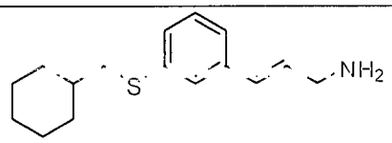
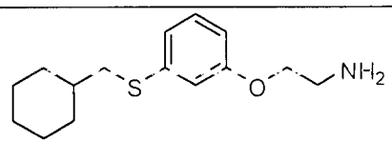
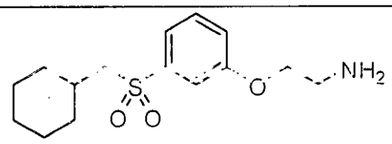
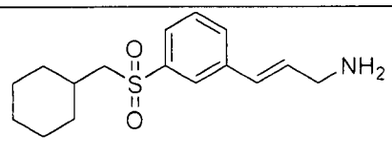
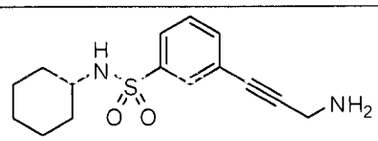
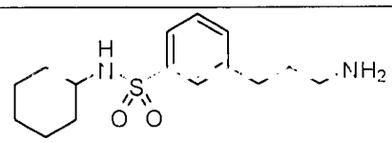
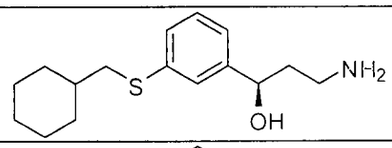
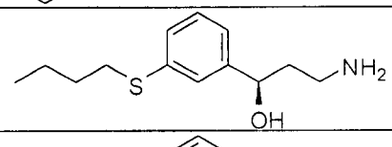
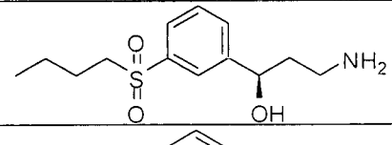
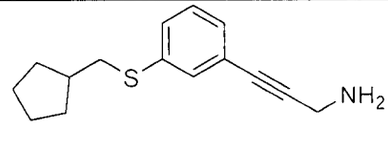
En otra forma, es un método para reducir al pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de isomerasa productora de 11-cis-retinol, donde dicha reacción de isomerasa tiene lugar en la célula epitelial del pigmento de la retina y donde dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto. En una forma adicional, es el método en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

y

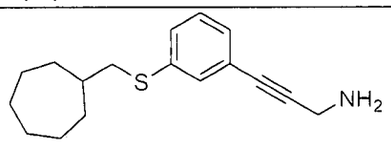
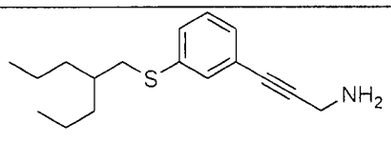
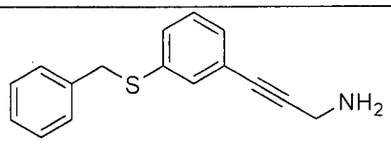
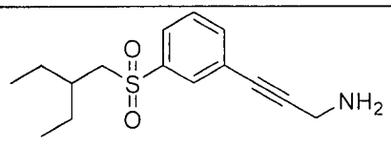
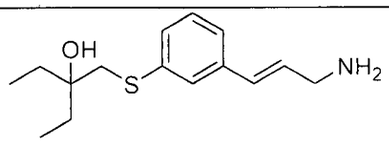
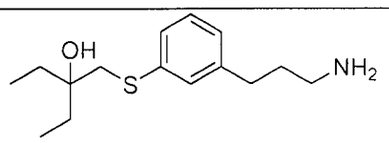
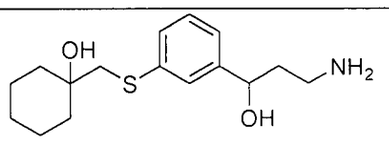
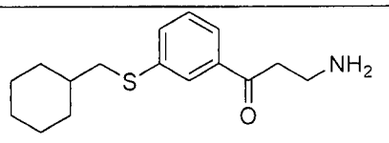
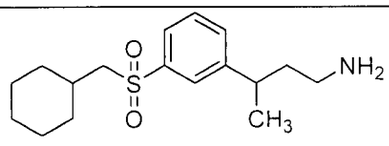
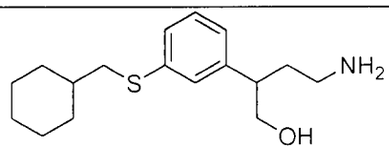
En ciertas formas específicas, los compuestos de la Fórmula (I) tienen las estructuras ilustradas en la Tabla 1.

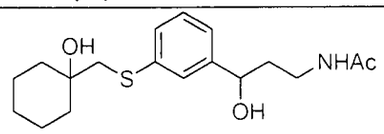
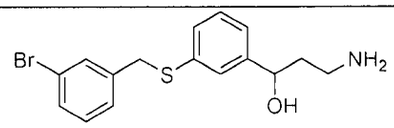
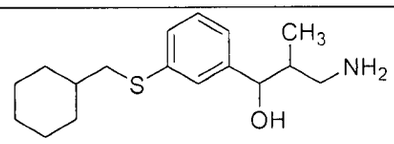
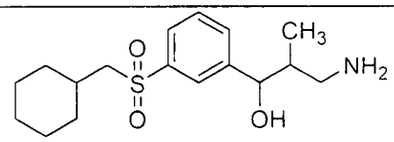
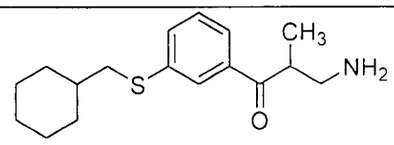
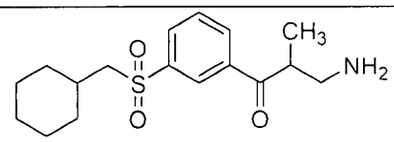
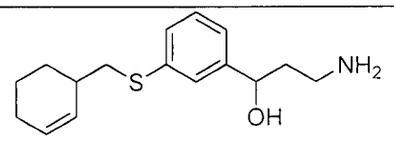
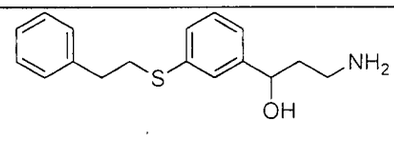
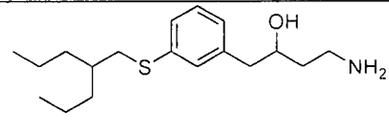
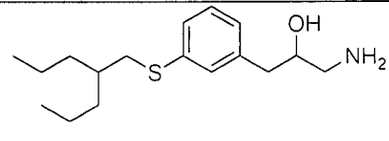
115

Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
1		3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)prop-2-in-1-amina
2		3-(3-(Ciclohexilmetilsulfinil)fenil)prop-2-in-1-amina
3		3-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil)fenil)prop-2-in-1-amina
4		3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)propan-1-amina
5		3-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil)fenil)propan-1-amina
6		3-(3-(2-Etilbutiltio)fenil)prop-2-in-1-amina
7		3-(3-(2-Etilbutiltio)fenil)propan-1-amina
8		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)propan-1-ol
9		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)propan-1-ol

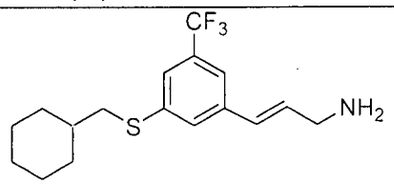
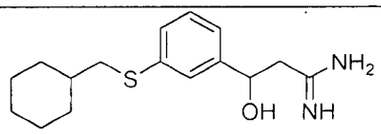
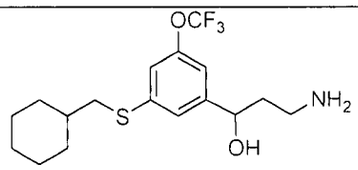
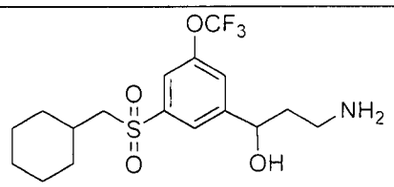
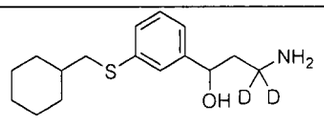
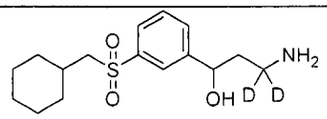
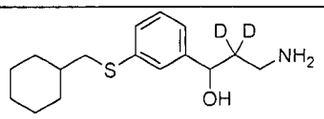
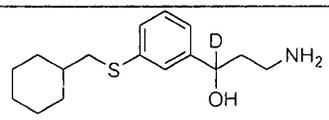
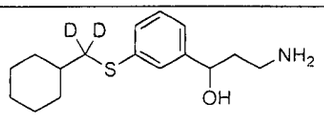
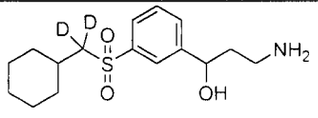
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
10		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)propan-1-ona
11		(*E*)-3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)prop-2-en-1-amina
12		2-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenoxi)etanamina
13		2-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil)fenoxi)etanamina
14		3-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina
15		3-(3-Aminoprop-1-inil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida
16		3-(3-Aminopropil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida
17		(*R*)-3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)propan-1-ol
18		(*R*)-3-Amino-1-(3-(butiltio)fenil)propan-1-ol
19		(*R*)-3-Amino-1-(3-(butilsulfonil)fenil)propan-1-ol
20		3-(3-(Ciclopentilmetiltio)fenil)prop-2-in-1-amina

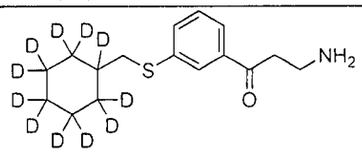
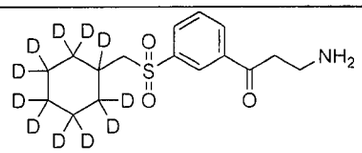
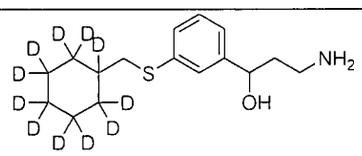
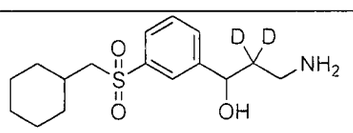
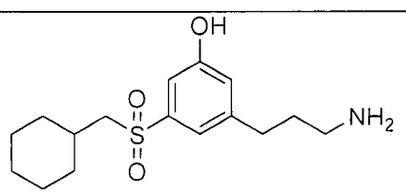
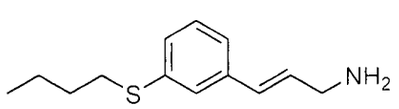
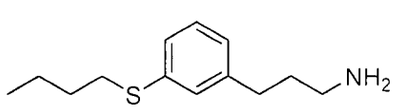
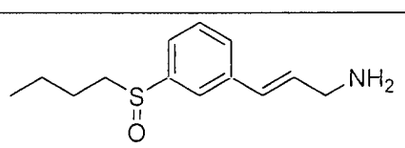
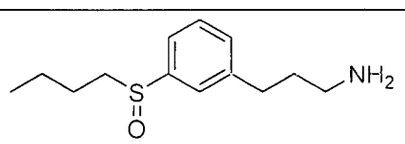
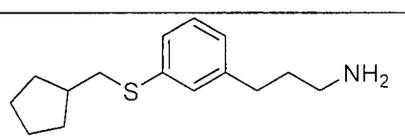
117

Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
21		3-(3-(Cicloheptilmetiltio)fenil)prop-2-in-1-amina
22		3-(3-(2-Propilpentiltio)fenil)prop-2-in-1-amina
23		3-(3-(Benciltio)fenil)prop-2-in-1-amina
24		3-(3-(2-Etilbutilsulfonil)fenil)prop-2-in-1-amina
25		(*E*)-3-((3-(3-Aminoprop-1-enil)feniltio)metil)pentan-3-ol
26		3-((3-(3-Aminopropil)feniltio)metil)pentan-3-ol
27		1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)feniltio)metil)ciclohexanol
28		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)propan-1-ona
29		3-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil)fenil)butan-1-amina
30		4-Amino-2-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)butan-1-ol

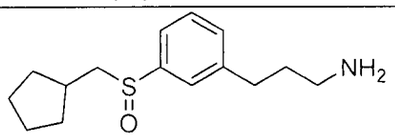
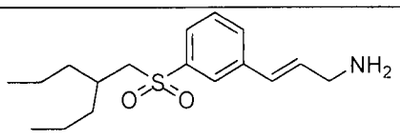
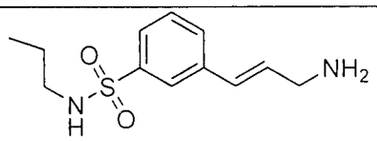
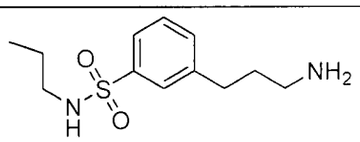
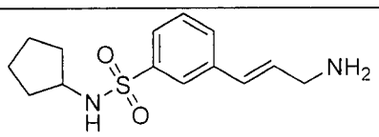
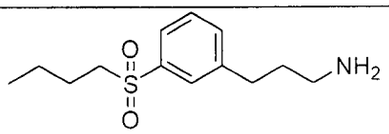
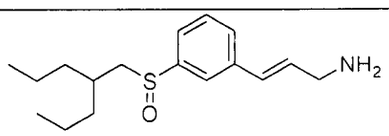
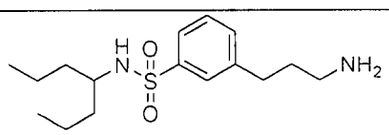
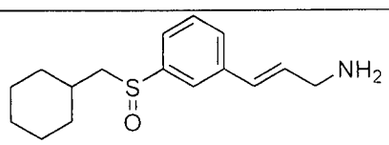
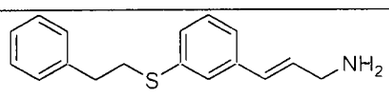
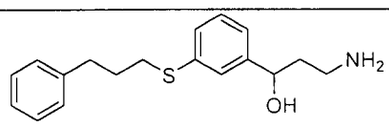
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
31		*N*-(3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)-4-hidroxibutil)acetamida
32		3-Amino-1-(3-(3-bromobenciltio)fenil)propan-1-ol
33		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2-metilpropan-1-ol
34		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2-metilpropan-1-ol
35		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2-metilpropan-1-ona
36		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2-metilpropan-1-ona
37		3-Amino-1-(3-(ciclohex-2-enilmetiltio)fenil)propan-1-ol
38		3-Amino-1-(3-(fenetiltio)fenil)propan-1-ol
39		4-Amino-1-(3-(2-propilpentiltio)fenil)butan-2-ol
40		1-Amino-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propan-2-ol

119

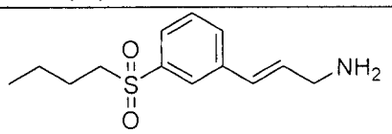
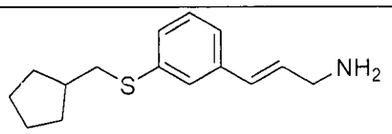
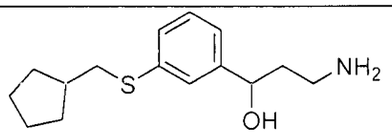
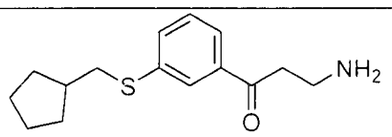
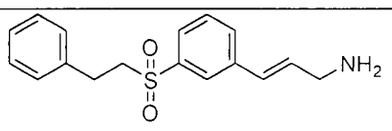
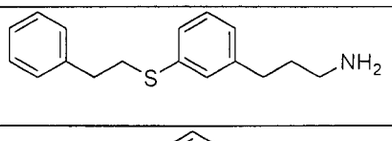
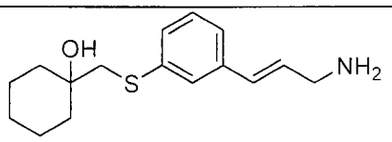
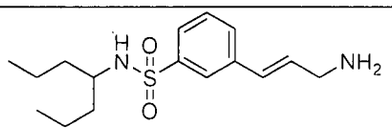
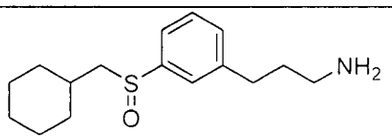
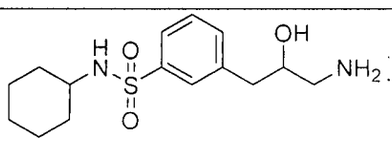
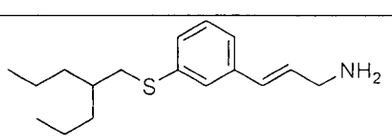
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
41		(*E*)-3-(3-(Ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina
42		3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropanimidamida
43		(3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol
44		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol
45		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3,3-dideuteropropan-1-ol
46		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3,3-dideuteropropan-1-ol
47		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2,2-dideuteropropan-1-ol
48		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-1-deuteropropan-1-ol
49		3-Amino-1-(3-(ciclohexildideuteriometiltio)fenil)propan-1-ol
50		3-Amino-1-(3-(ciclohexildideuteriometilsulfonil)fenil)propan-1-ol

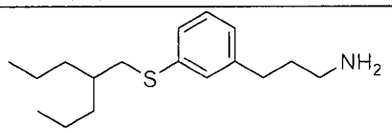
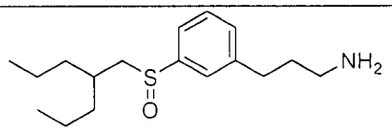
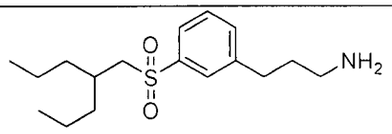
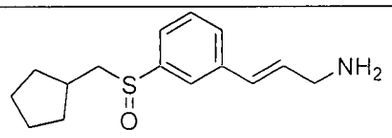
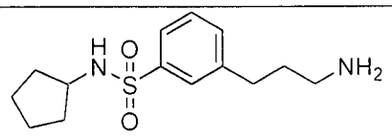
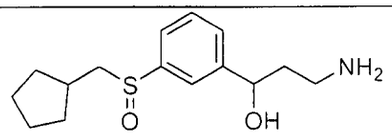
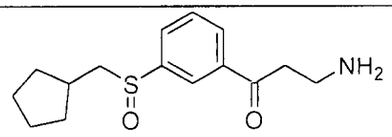
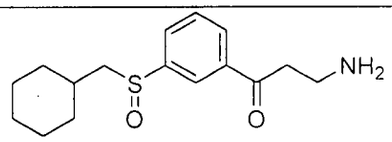
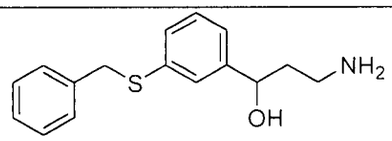
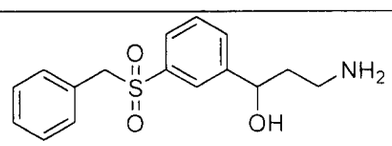
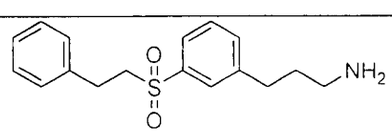
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
51		3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ona
52		3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona
53		3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ol
54		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2,2-dideuteropropan-1-ol
55		3-(3-Aminopropil)-5-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol
56		(*E*)-3-(3-(Butiltio)fenil)prop-2-en-1-amina
57		3-(3-(Butiltio)fenil)propan-1-amina
58		(*E*)-3-(3-(Butilsulfinil)fenil)but-2-en-1-amina
59		3-(3-(Butiltio)fenil)propan-1-amina
60		3-(3-(Ciclopentilmetiltio)fenil)propan-1-amina

(2)

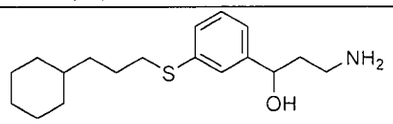
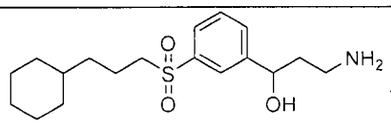
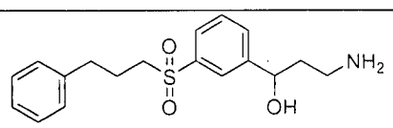
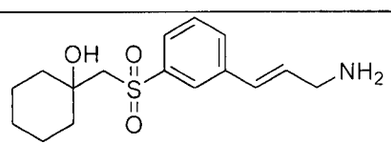
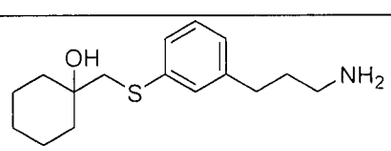
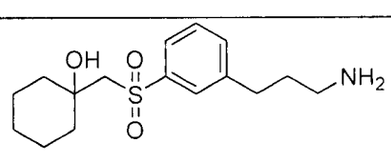
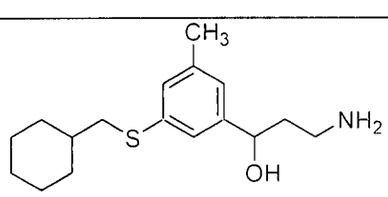
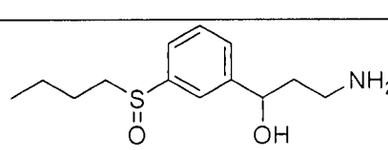
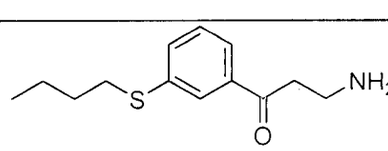
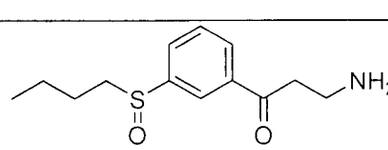
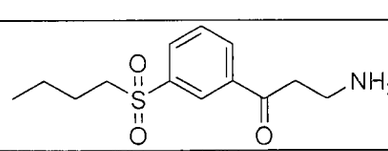
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
61		3-(3-(Ciclopentilmetilsulfinil)fenil)propan-1-amina
62		(*E*)-3-(3-(2-Propilpentilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina
63		(*E*)-3-(3-Aminoprop-1-enil)-*N*-propil-bencenosulfonamida
64		3-(3-Aminopropil)-*N*-propilbencenosulfonamida
65		(*E*)-3-(3-Aminoprop-1-enil)-*N*-ciclopentilbencenosulfonamida
66		3-(3-(Butilsulfonil)fenil)propan-1-amina
67		(*E*)-3-(3-(2-Propilpentilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina
68		3-(3-Aminopropil)-*N*-(heptan-4-il)bencenosulfonamida
69		(*E*)-3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina
70		(*E*)-3-(3-(feneti1tio)fenil)prop-2-en-1-amina
71		3-Amino-1-(3-(3-fenilpropiltio)fenil)propan-1-ol

122

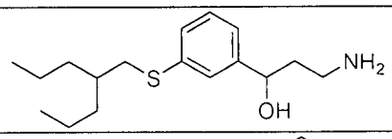
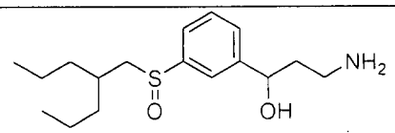
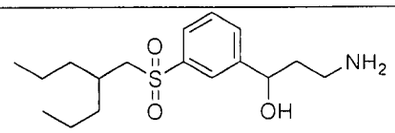
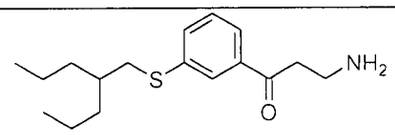
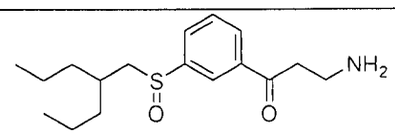
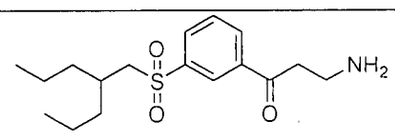
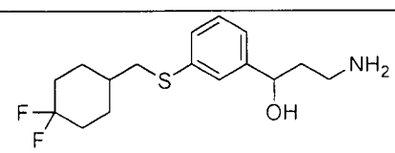
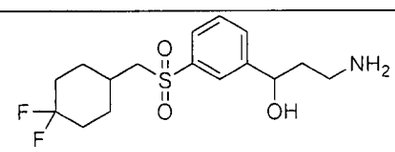
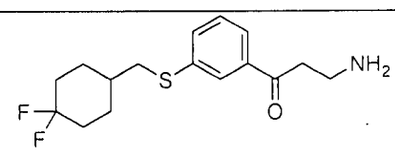
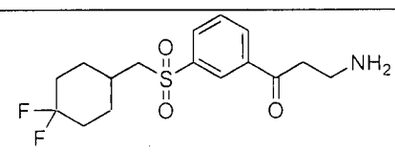
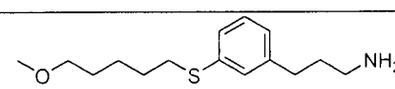
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
72		(*E*)-3-(3-(Butilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina
73		(*E*)-3-(3-(Ciclopentilmetiltio)fenil)prop-2-en-1-amina
74		3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)propan-1-ol
75		3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)propan-1-ona
76		(*E*)-3-(3-(Fenetilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina
77		3-(3-(Fenetiltio)fenil)propan-1-amina
78		(*E*)-1-((3-(3-Aminoprop-1-enil)feniltio)metil)ciclohexanol
79		(*E*)-3-(3-Aminoprop-1-enil)-*N*-(heptan-4-il)bencenosulfonamida
80		3-(3-(Ciclohexilmetilsulfinil)fenil)propan-1-amina
81		3-(3-Amino-2-hidroxipropil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida
82		(*E*)-3-(3-(2-Propilpentiltio)fenil)prop-2-en-1-amina

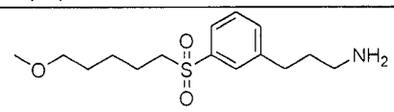
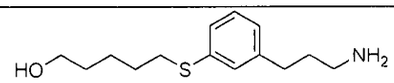
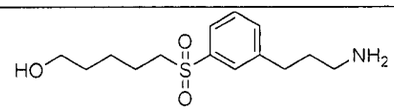
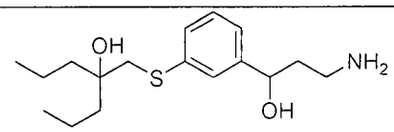
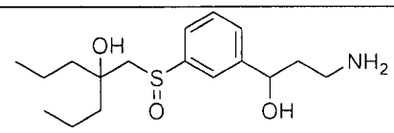
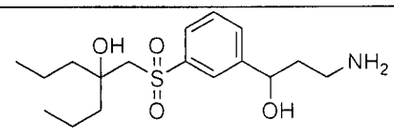
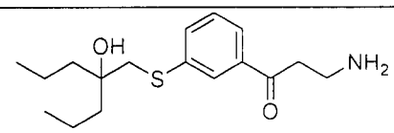
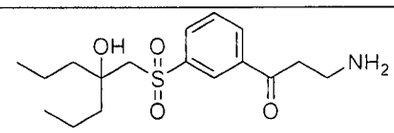
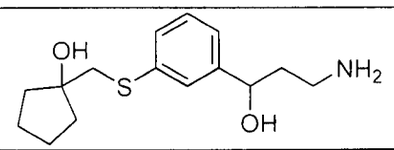
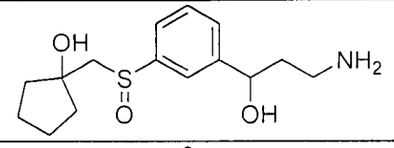
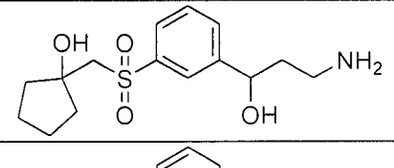
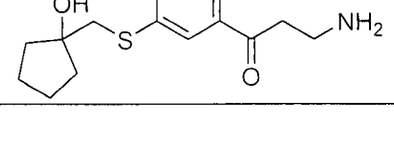
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
83		3-(3-(2-Propilpentiltio)fenil)propan-1-amina
84		3-(3-(2-Propilpentilsulfinil)fenil)propan-1-amina
85		3-(3-(2-Propilpentilsulfonil)fenil)propan-1-amina
86		(*E*)-3-(3-(Ciclopentilmetilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina
87		3-(3-Aminopropil)-*N*-ciclopentilbencenosulfonamida
88		3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)propan-1-ol
89		3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)propan-1-ona
90		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)propan-1-ona
91		3-Amino-1-(3-(benciltio)fenil)propan-1-ol
92		3-Amino-1-(3-(bencilsulfonil)fenil)propan-1-ol
93		3-(3-(Fenetilsulfonil)fenil)propan-1-amina

121

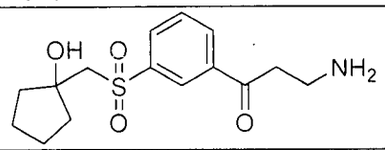
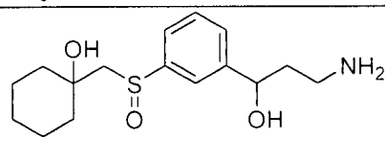
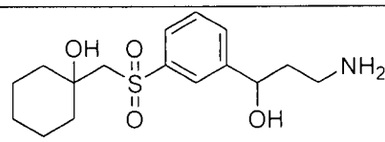
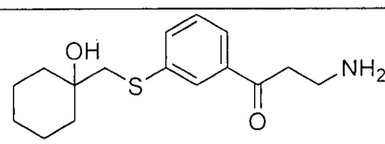
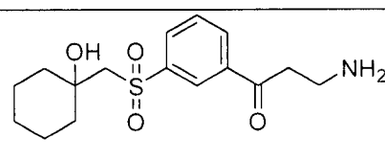
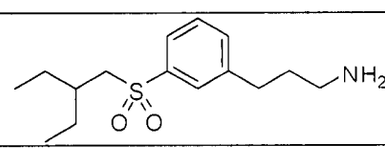
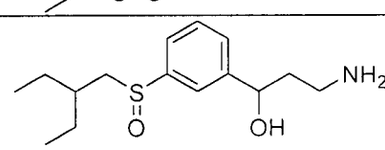
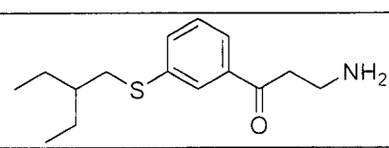
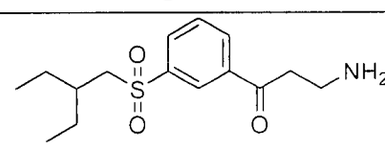
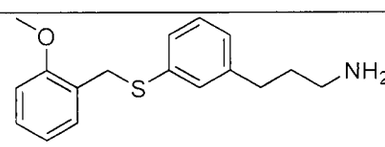
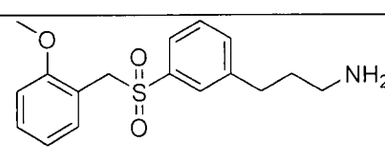
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
94		3-Amino-1-(3-(3-ciclohexilpropiltio)fenil)propan-1-ol
95		3-Amino-1-(3-(3-ciclohexilpropilsulfonil)fenil)propan-1-ol
96		3-Amino-1-(3-(3-fenilpropilsulfonil)fenil)propan-1-ol
97		(*E*)-1-((3-(3-Aminoprop-1-enil)fenilsulfonil)metil)ciclohexanol
98		1-((3-(3-Aminopropil)feniltio)metil)ciclohexanol
99		1-((3-(3-Aminopropil)fenilsulfonil)metil)-ciclohexanol
100		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-metilfenil)propan-1-ol
101		3-Amino-1-(3-(butilsulfinil)fenil)propan-1-ol
102		3-Amino-1-(3-(butiltio)fenil)propan-1-ona
103		3-Amino-1-(3-(butilsulfinil)fenil)propa1-ona
104		3-Amino-1-(3-(butilsulfonil)fenil)propan-1-ona

125

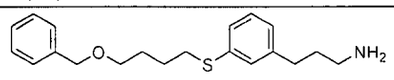
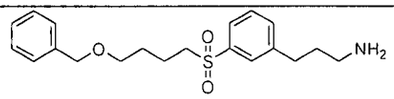
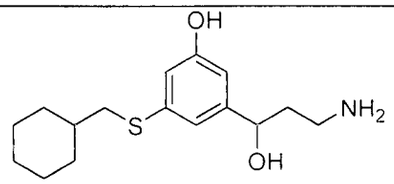
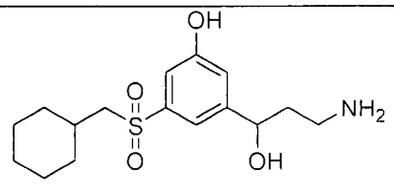
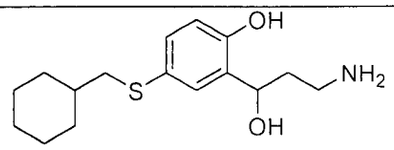
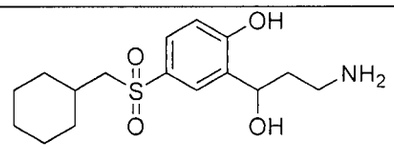
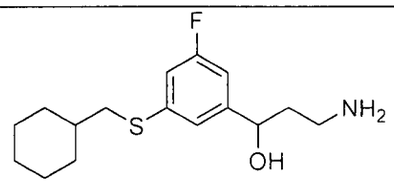
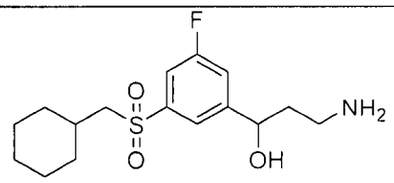
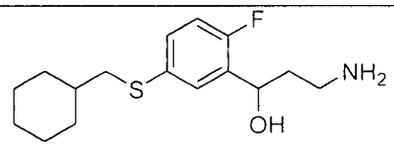
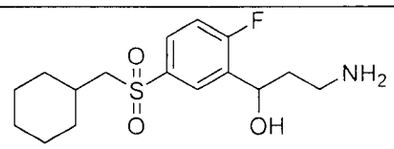
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
105		3-Amino-1-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propan-1-ol
106		3-Amino-1-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propan-1-ol
107		3-Amino-1-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)propan-1-ol
108		3-Amino-1-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propan-1-ona
109		3-Amino-1-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propan-1-ona
110		3-Amino-1-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)propan-1-ona
111		3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ol
112		3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)-metilsulfonil)fenil)propan-1-ol
113		3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ona
114		3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)-metilsulfonil)fenil)propan-1-ona
115		3-(3-(5-Metoxipentiltio)fenil)propan-1-amina

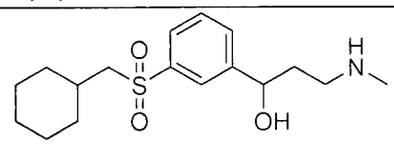
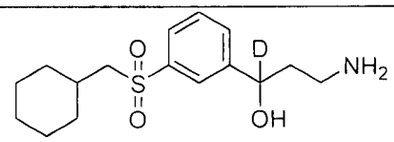
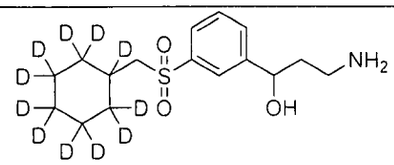
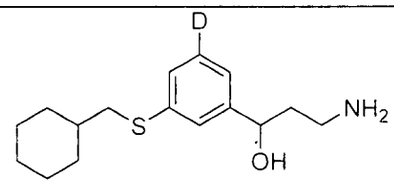
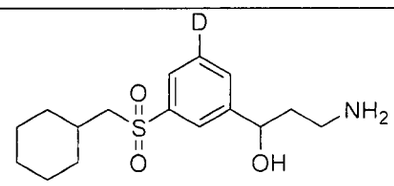
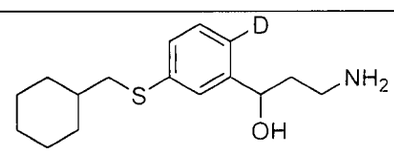
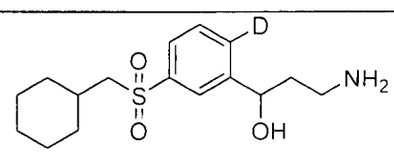
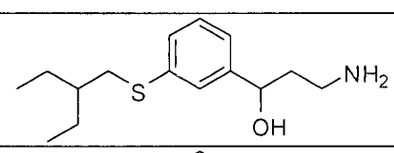
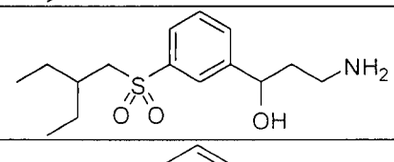
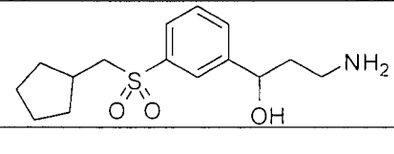
Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
116		3-(3-(5Metoxipentilsulfonil)fenil)propan-1-amina
117		5-(3-(3-Aminopropil)feniltio)pentan-1-ol
118		5-(3-(3-Aminopropil)fenilsulfonil)pentan-1-ol
119		4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)feniltio)metil)heptan-4-ol
120		4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)fenilsulfinil)metil)heptan-4-ol
121		4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)fenilsulfonil)metil)heptan-4-ol
122		3-Amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)propan-1-ona
123		3-Amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfonil)fenil)propan-1-ona
124		1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)feniltio)metil)ciclopentanol
125		1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)fenilsulfinil)-metil)ciclopentanol
126		1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)fenilsulfonil)-metil)ciclopentanol
127		3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclopentil)-metiltio)fenil)propan-1-ona

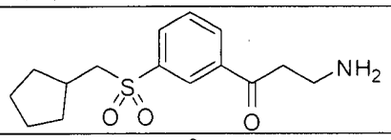
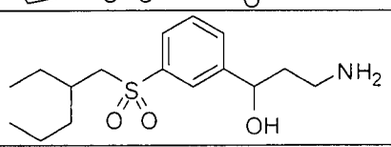
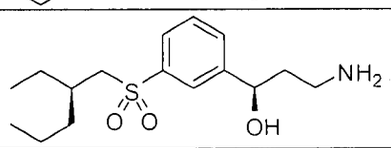
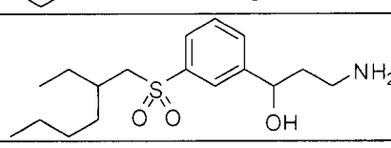
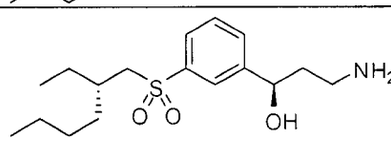
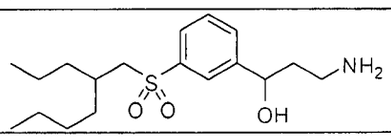
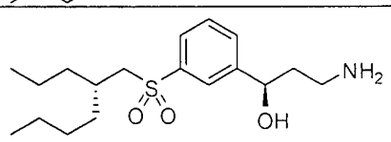
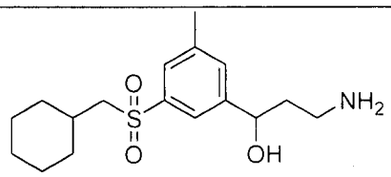
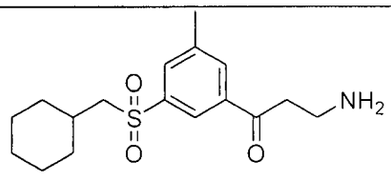
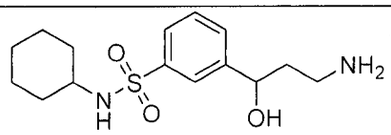
127

Ejemplo Nº	(1) Estructura	(2) Nombre
128		3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclopentil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona
129		1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)fenilsulfinil)-metil)ciclohexanol
130		1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-fenilsulfonil)metil)ciclohexanol
131		3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)-metiltio)fenil)propan-1-ona
132		3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil)-metilsulfonil)fenil)propan-1-ona
133		3-(3-(2-Etilbutilsulfonil)fenil)propan-1-amina
134		3-Amino-1-(3-(2-etilbutilsulfinil)fenil)propan-1-ol
135		3-Amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-ona
136		3-Amino-1-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)propan-1-ona
137		3-(3-(2-Metoxibenciltio)fenil)propan-1-amina
138		3-(3-(2-Metoxibencilsulfonil)fenil)propan-1-amina

128

Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
139		3-(3-(4-(Benciloxi)butiltio)fenil)propan-1-amina
140		3-(3-(4-(Benciloxi)butilsulfonil)fenil)propan-1-amina
141		3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetiltio)fenol
142		3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol
143		2-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-(ciclohexilmetiltio)fenol
144		2-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol
145		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorofenil)propan-1-ol
146		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-fluorofenil)propan-1-ol
147		3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-fluorofenil)propan-1-ol
148		3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-fluorofenil)propan-1-ol

Ejemplo N°	(1) Estructura	(2) Nombre
149		1-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol
150		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-1-deuteropropan-1-ol
151		3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)-metilsulfonil)fenil)propan-1-ol
152		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-deuterofenil)propan-1-ol
153		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-deuterofenil)propan-1-ol
154		3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-deuterofenil)propan-1-ol
155		3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-deuterofenil)propan-1-ol
156		3-Amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-ol
157		3-Amino-1-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)propan-1-ol
158		3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetilsulfonil)fenil)propan-1-ol

Ejemplo Nº	(1) Estructura	(2) Nombre
159		3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetilsulfonil)fenil)propan-1-ona
160		3-Amino-1-(3-(2-etilpentilsulfonil)fenil)propan-1-ol
161		(R)-3-Amino-1-(3-((R)-2-etilpentilsulfonil)fenil)propan-1-ol
162		3-Amino-1-(3-(2-etilhexilsulfonil)fenil)propan-1-ol
163		(R)-3-Amino-1-(3-((S)-2-etilhexilsulfonil)fenil)propan-1-ol
164		3-Amino-1-(3-(2-propilhexilsulfonil)fenil)propan-1-ol
165		(R)-3-Amino-1-(3-((S)-2-propilhexilsulfonil)fenil)propan-1-ol
166		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-metilfenil)propan-1-ol
167		3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-metilfenil)propan-1-ona
168		3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida

Tal como se emplea aquí y en las reivindicaciones finales, las formas en singular "un" y "el" incluyen referencias a plural a menos que el texto lo indique claramente de otro modo. Así, por ejemplo, la referencia "un compuesto" incluye varios de tales compuestos y la referencia a "la célula" incluye referencia a una o más células (o a varias células) y sus equivalentes conocidos por los expertos en el arte, etc. Cuando se utiliza aquí escalas para las propiedades físicas tales como peso molecular o propiedades químicas tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y sub-combinaciones de escalas y formas específicas. El término "aproximadamente", cuando se refiere a un número o escala numérica, significa que el número o escala numérica al cual se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental) y, así, el número o escala numérica puede variar entre 1% y 15% del número o escala numérica indicado. El término "comprendiendo" (y términos relacionados tales como "comprende" o "tiene" o "incluye") no está destinado a excluir que en ciertas otra formas, por ejemplo, una forma de cualquier composición de material, composición, método o proceso, etc., descrita aquí, puede "consistir de" o "consistir esencialmente de" las características descritas.

"Sulfanil" se refiere al radical -S-.

"Sulfinil" se refiere al radical -S(O)-.

"Sulfonil" 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.

"Alquilo" se refiere a un radical con cadena hidrocarburo recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, sin contener no saturación y que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{15}). En ciertas formas, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{13}). En ciertas formas, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo alquilo C_1-C_8). En otras formas, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_1-C_{15}). En otras formas, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C_5-C_8). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo, 1-metiletil (iso-propilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etc. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanil, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, heterociclilo,

heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de radical con cadena hidrocarburo recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, conteniendo por lo menos un enlace doble, y teniendo de dos a doce átomos de carbono. En ciertas formas, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras formas, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etenilo (o sea vinilo), prop-1-enilo (o sea alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etc. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanil, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de radical con cadena hidrocarburo recta o ramificada que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, conteniendo por lo menos un enlace triple, y teniendo de dos a doce átomos de carbono. En ciertas formas, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras formas, un alquinilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo,

134

pentinilo, hexinilo, etc. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanil, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquileno" o "cadena alquileno" se refiere a una cadena hidrocarburo recta o ramificada que enlaza al resto de la molécula con un grupo radical, consistente solamente de átomos de carbono e hidrógeno, sin contener no saturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, etc. La cadena 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 alquileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena alquileno o a través de cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, una cadena alquileno está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanil, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o

135

2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenileno" o "cadena alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarburo divalente recta o ramificada que enlaza al resto de la molécula con un grupo radical, consistente solamente de átomos de carbono e hidrógeno, conteniendo por lo menos un enlace doble y teniendo de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, etileno, propenileno, n-butenileno, etc. La cadena 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 alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o cualesquiera dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, una cadena alquenileno está opcionalmente sustituida por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanil, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otro modo.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico, mediante la extracción de un átomo de hidrógeno a partir de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillo hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene solamente hidrógeno y carbono a partir de seis a dieciocho átomos de carbono, donde por lomenos uno de los anillos en el sistema de anillo está completamente no saturado, o sea contiene un sistema cíclico de electrón π deslocalizado (4n+2), de acuerdo con la teoría de Hückel. Los grupos arilo incluyen pero no están limitados a grupos tales fenilo, fluorenilo y naftilo. A menos que se indique de otro modo en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, flúor alquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclil alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, R^b-OR^a, R^b-$OC(O)$-R^a, R^b-$N(R^a)_2$, R^b-$C(O)R^a$, R^b-$C(O)OR^a$, R^b-$C(O)N(R^a)_2$, R^b-$N(R^a)C(O)OR^a$, R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), R^b-$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otro modo.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula R^c-arilo en la cual R^c es una cadena alquileno tal como se definió anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo, etc. La parte de cadena alquileno del radical aralquilo está opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$-arilo en la cual R^d es una cadena alquenileno tal como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$-arilo en la cual R^e es una cadena alquinileno tal como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida tal como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida tal como se definió

anteriormente para una cadena alquinileno.

"Carbociclilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico estable que consiste solamente de átomos de carbono e hidrógeno, el cual incluye sistemas de anillo fusionados o con enlaces, teniendo de tres a quince átomos de carbono. En ciertas formas, un carbociclilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras formas, un carbociclilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace simple. El carbociclilo está opcionalmente saturado (o sea, que contiene enlaces simples C-C solamente) o no saturado (o sea, que contiene uno o más enlaces dobles o triples). Un radical carbociclilo totalmente saturado es referido también como "cicloalquilo". Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo no saturado es referido también como "cicloalquenilo". Ejemplos de radicales carbociclilo policíclico incluyen adamantilo, norborinilo (o sea, biciclo[2.1.1]heptanilo, norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" significa que incluye radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, flúor alquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido,

139

aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, R^b-OR^a, R^b-SR^a, R^b-$OC(O)$-R^a, R^b-$N(R^a)_2$, R^b-$C(O)R^a$, R^b-$C(O)OR^a$, R^b-$C(O)N(R^a)_2$, R^b-O-R^c-$C(O)N(R^a)_2$, R^b-$N(R^a)C(O)OR^a$, $R^b N(R^a)C(O)R^a$, R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), R^b-$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otro modo.

"Carbociclil alquilo" se refiere a un radical de la fórmula -R^c-carbociclilo donde R^c es una cadena alquileno tal como se definió anteriormente. La cadena alquileno y el radical carbociclilo están sustituido opcionalmente tal como se definió anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo.

"Flúor alquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales flúor, tal como se definió anteriormente, por ejemplo, triflúor metilo, diflúor metilo, 2,2,2-triflúor etilo, 1-flúor

metil-2-flúor etilo, etc. La parte alquilo del radical flúor alquilo está opcionalmente sustituida, tal como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable con 3 a 18 miembros que comprende dos a doce átomos de carbono y de uno a seis átomos hetero seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique de otro modo específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico e incluye sistemas de anillo fusionados o enlazados. El átomo o átomos hetero en el radical heterociclilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de hidrógeno, si se encuentran presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o completamente saturado. El heterociclilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen pero no están limitados a dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxo piperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, qunuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidro piranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el término "heterociclo"

141

significa que incluye radicales heterociclilo tal como se definió anteriormente, los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, flúor alquilo, 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, hetero ciclilalquilo 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-$N(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), R^b-$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otro modo.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, que contiene por lo menos un nitrógeno y en el cual el punto de unión de dicho radical heterociclilo al resto de la molécula se realiza a través de un átomo de nitrógeno en dicho radical. Un

142

radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido tal como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales N-heterociclilo incluyen pero no están limitados a 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo tal como se definió anteriormente, que contiene por lo menos un átomo hetero y en el cual el punto de unión de dicho radical heterociclilo al resto de la molécula se realiza a través de un átomo de nitrógeno en dicho radical. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido tal como se describió anteriormente para radicales heterociclilo. Ejemplos de tales radicales C-heterociclilo incluyen pero no están limitados a 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo, etc.

"Hetericiclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$-heterociclilo en la cual R^c es una cadena alquileno tal como se definió anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para una cadena alquileno. La parte heterociclilo del radical heterocicloalquilo está opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado a partir de un radical de anillo aromático con 3 a 18 miembros que comprende

143

de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis átomos hetero seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se emplea aquí, el radical heteroarilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el cual por lo menos uno de los anillos del sistema está completamente no saturado, o sea, contiene un sistema cíclico de electrón π- (4n+2) deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillo fusionados o enlazados. El átomo o átomos hetero en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más 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 anillo o anillos. Ejemplos de heteroarilos incluyen pero no están limitados a azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzo oxazolilo, 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, benzotienil (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]midazo[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,

144

furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexa hidro ciclo octa[d] pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro ciclo octa[d] piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidro ciclo octa[d] piridinil, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetra hidro quinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridilo, pirido[3,2-d] pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo [4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro5-H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetra hidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]piridinilo y tiofenilo (o sea, tienilo). A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" significa que incluye radicales heteroarilo tal como se definió anteriormente, los cuales están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, flúor alquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo

145

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-$N(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$, (donde t es 1 o 2), R^b-$S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es en forma independiente hidrógeno, alquilo, flúor alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^b es en forma independiente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y R^c es una cadena alquileno o alquenileno recta o ramificada; y donde cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique de otro modo.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo, tal como se definió anteriormente, que contiene por lo menos un nitrógeno y donde el punto de unión al radical heteroarilo al resto de la molécula se realiza a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido en la forma descrita anteriormente para los radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo, tal como se definió anteriormente, donde el punto de unión al radical heteroarilo al resto de la molécula se realiza a través de un

146

átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está opcionalmente sustituido en la forma descrita anteriormente para los radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula R^c-heteroarilo en la cual R^c es una cadena alquileno tal como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, dicho heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena alquileno del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida tal como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así origen a enantiómeros, diaestereómeros u otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o como (D) o (L) para ácidos amino. Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se indique de otro modo, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z (por ejemplo, cis o trans). Del mismo modo, se pretende incluir también todos los posibles isómeros así como sus formas racémicas y ópticamente puras y todas las formas tautoméricas.

"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 son imágenes de espejos que no se sobreponen entre si.

147

A menos que se indique de otro modo, las estructuras ilustradas aquí incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, se encuentran dentro de los alcances de esta invención aquellos 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 por ^{13}C o ^{14}C.

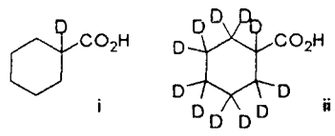
Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser marcados con isótopos tales como, por ejemplo, deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) 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. Se encuentran dentro de los alcances de la presente invención todas las variaciones isotópicas de la misma, radiactivas o no radiactivas.

En ciertas formas, los compuestos descritos aquí tienen algunos o todos los átomos ^{1}H reemplazados con átomos ^{2}H.

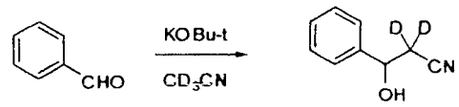
Se conocen en el arte métodos de síntesis para compuestos derivados de amina enlazada con azufre conteniendo deuterio e incluyen, a modo de ejemplo no limitativo solamente, los siguientes métodos sintéticos.

Los materiales iniciales deuterados, tales como ácido i y ácido ii, se encuentran fácilmente disponibles y son sometidos a los métodos sintéticos descritos aquí para la síntesis de compuestos derivados de amina enlazados con azufre.

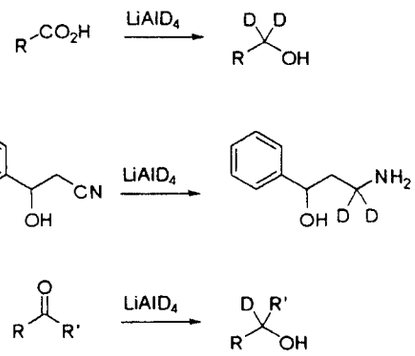
148



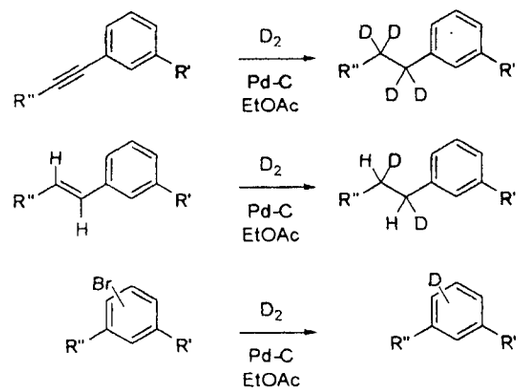
Se emplea también otros materiales iniciales deuterados en la síntesis de compuestos derivados de amina enlazados con azufre y que contienen deuterio tal como se ilustra, a modo de ejemplo no limitativo, en el siguiente esquema. Se encuentran comercialmente disponibles grandes números de reactivos que contienen deuterio y bloques de construcción en los vendedores de productos químicos, tal como Aldrich Chemical Co.



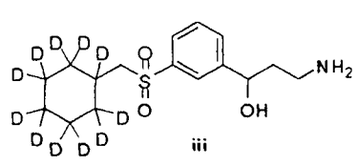
Se emplea reactivos de transferencia de deuterio, tal como deuterido de litio y aluminio ($LiAlD_4$) para transferir deuterio bajo condiciones de reducción al sustrato de reacción. Se ilustra el empleo de $LiAlD_4$, a modo de ejemplo solamente, en los siguientes esquemas de reacción.



Se emplea gas deuterio y catalizador paladio para reducir enlaces no saturados carbono-carbono y para realizar una sustitución reductiva de enlaces aril carbono-halógeno, a modo de ejemplo solamente, en los esquemas de reacción



En una forma, los compuestos descritos aquí contienen un átomo de deuterio. En otra forma, los compuestos descritos aquí contienen cuatro átomos de deuterio. En otra forma, los compuestos descritos aquí contienen cinco átomos de deuterio. En otra forma, los compuestos descritos aquí contienen seis átomos de deuterio. En otra forma, los compuestos descritos aquí contienen más de seis átomos de deuterio. En otra forma, los compuestos descritos están completamente sustituidos con átomos de deuterio y no contienen átomos de hidrógeno ^{1}H no permutables. En una forma, se determina el nivel de incorporación del deuterio mediante métodos sintéticos en los cuales se utiliza como material inicial un bloque de construcción sintético per-deuterado. En una forma, se incorpora al ácido ii en los compuestos descritos para proporcionar un compuesto con once átomos de deuterio tal como, a modo de ejemplo solamente, el compuesto iii.

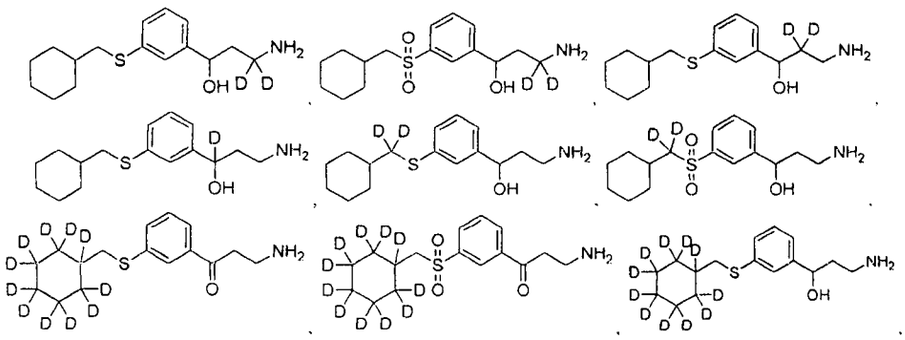


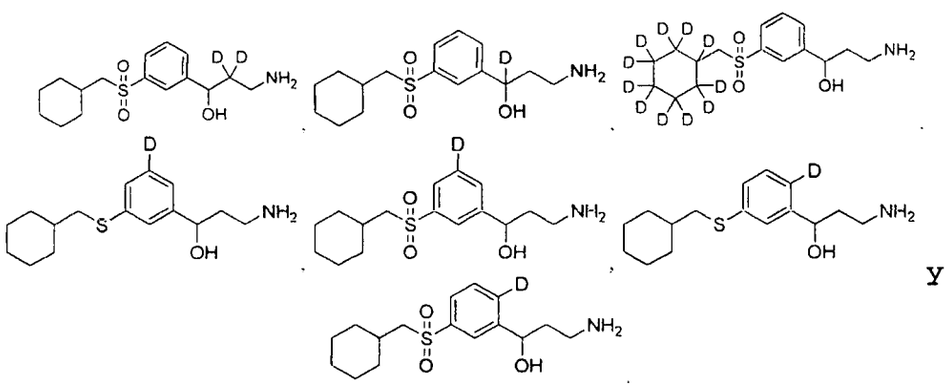
iii

Otra forma proporciona el compuesto de la Fórmula (I) en el cual uno, más de uno o todos los átomos ^{1}H no permutables son

reemplazados con átomos ^{2}H.

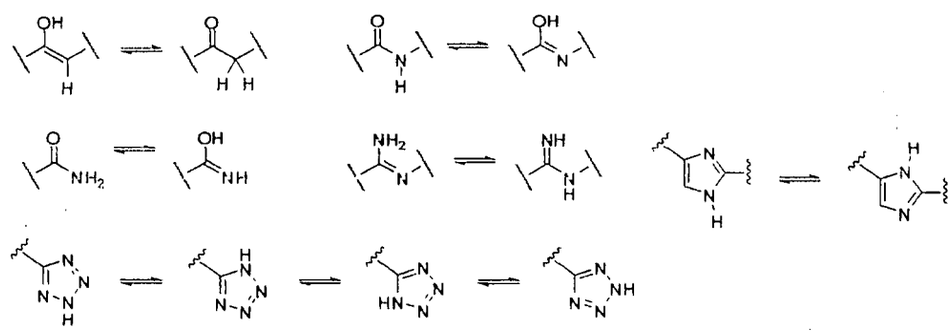
Otra forma proporciona el compuesto deuterado de la Fórmula (I) seleccionado a partir del grupo que consiste de:





y

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón desde un átomo de la molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados aquí pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles mediante la migración de un átomo de hidrógeno, acompañado por cambio de un enlace simple y un enlace doble. En las disposiciones de unión en las cuales es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contempla todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos aquí. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de interconversiones de tautómeros incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que puede ocurrir o no un evento o circunstancia descrito posteriormente y que la descripción incluye casos cuando ocurre el evento o circunstancia y casos en los cuales no ocurre. Por ejemplo "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede ser sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales por adición de ácido y por adición de base. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualesquiera de los compuestos enlazados con azufre descritos aquí está destinada a abarcar cualesquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente apropiadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas descritas aquí son sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales por adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y propiedades de las bases libres, las cuales no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde otro punto de vista, y las cuales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidroyódico, ácido hidrofluórico, ácido fosforoso, etc. Se incluye también sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos fenilo sustituidos, ácidos hidroxi alcanoicos, ácidos alcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido triflúor acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno sulfónico, ácido salicílico, etc. Así, ejemplos de sales incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos,

153

bisulfitos, nitratos, fosfatos, fosfatos monohidrogenados, fosfatos dihidrogenados, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, triflúor acetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinato suberatos, sebacatOs, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, benceno sulfonatos, tolueno sulfonatos, fenil acetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, etc. Se contempla también sales de ácidos amino tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (ver, por ejemplo, Berge S.M. y otros, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19(1997), la cual se incorpora aquí íntegramente a modo de referencia). Se puede preparar las sales por adición de ácido de los compuestos básicos mediante el contacto de las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal, de acuerdo con los métodos y técnicas conocidos por los expertos en el arte.

"Sal por adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y propiedades de los ácidos libres las cuales no son indeseables desde el punto de vista biológico o desde cualquier otro punto de vista. Se prepara estas sales a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Se puede formar las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales de tierra álcali o alcalina o aminas orgánicas. Las sales derivadas a partir de bases inorgánicas incluyen pero no están limitadas a sales de sodio,

154

potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, etc. Las sales derivadas a partir de bases orgánicas incluyen pero no están limitadas a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de permutación iónica, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, N,N-dibenciletileno diamina, cloroprocaína, hidrabramina, colina, betaína, etilenodiamina, etilenodianilina, N-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas poliamina, etc. Ver Berge y otros, *supra*.

A menos que se indique de otro modo, las estructuras ilustradas aquí incluyen compuestos que difieren solamente en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, están dentro de los alcances de esta invención aquellos 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.

Los compuestos de la invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen a tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiactivados con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Los alcances de la presente invención abarcan todas las

155

variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no.

"Compuesto no retinoide" se refiere a cualquier compuesto que no es un retinoide. Un retinoide es un compuesto que tiene una estructura diterpeno con un anillo trimetilciclohexenilo y una cadena polieno que termina en un grupo terminal polar. Ejemplos de retinoides incluyen retinaldehido e imina/hidrazida/oxima derivada, 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 un grupo cíclico interno (por ejemplo, grupo aromático), aunque no lo requiere. Un compuesto no retinoide puede contener un grupo enlazado con azufre, aunque no lo requiere.

Tal como se emplea aquí, los términos "tratamiento" o "tratar" o "aliviar" o "mejorar" se utilizan en forma intercambiable. Estos términos se refieren a un acercamiento para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo pero sin limitarse a beneficio terapéutico y/o profiláctico. Beneficio terapéutico significa la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que está siendo tratado. Del mismo modo, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de modo que se observa una mejoría en el paciente a pesar de que todavía presente dicho trastorno básico. Para lograr un beneficio profiláctico, las composiciones pueden ser administradas a un paciente a riesgo de desarrollar una

150

enfermedad particular o a un paciente que informa acerca de uno o más síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de la misma.

"Promedicamento" indica a un compuesto que puede ser convertido bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis, en un compuesto biológicamente activo descrito aquí. Así, el término "promedicamento" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un promedicamento puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto, pero es convertido *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo mediante hidrólisis. El compuesto promedicamento ofrece frecuentemente ventajas de solubilidad, compatibilidad con el tejido o liberación demorada en un organismo de mamífero (ver, por ejemplo, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), páginas 7-1, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Se ofrece un estudio de los promedicamentos en Higuchi, T., y otros, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 y en Bioreversible Carriers in Drug Design, editores Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan aquí íntegramente a modo de referencia. El término "promedicamento" incluye también cualesquiera vehículos enlazados en forma covalente, los cuales liberan al compuesto activo *in vivo* cuando se administra al promedicamento a un sujeto mamífero. Se puede preparar a los promedicamentos de un compuesto activo, tal como se describió aquí, mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto activo en tal forma que las

157

correspondientes modificaciones pueden ser separadas, ya sea mediante manipulación rutinaria o in vivo, al compuesto activo matriz. Los promedicamentos incluyen compuestos en los cuales un grupo hidroxi, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando se administra el promedicamento del compuesto activo a un sujeto mamífero, se separa para formar un grupo hidroxi libre, amino libre o mercapto libre respectivamente. Ejemplos de promedicamentos incluyen pero no están limitados a derivados de acetato, formato y benzoato de un alcohol o acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina en el compuesto activo, etc.

Se sintetiza a los compuestos de la invención en una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de los compuestos de la invención son fácilmente evidentes y accesibles para los expertos en el arte.

La descripción ofrecida más adelante está destinada a ilustrar, en principio, la forma de lograr acceso a los compuestos reivindicados bajo esta invención y dar detalles sobre ciertos métodos diversos disponibles para ser utilizados en la obtención de los compuestos de la invención. Sin embargo, la descripción no está destinada a definir o limitar los alcances de las reacciones o secuencias de reacción que son útiles para preparar a los compuestos de la presente invención. Los compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante procedimientos y técnicas descritos en la sección Ejemplos presentada más adelante, así como también mediante técnicas de

158

síntesis orgánica.

Preparación de compuestos enlazados con Azufre

En general, se puede preparar a los compuestos utilizados en las reacciones descritas aquí mediante técnicas de síntesis orgánicas conocidas por los expertos en el arte, a partir de sustancias químicas comercialmente disponibles y/o a partir de compuestos descritos en la literatura química. Las "sustancias químicas comercialmente disponibles" pueden ser obtenidas a partir de fuentes comerciales corrientes, incluyendo Acros Organics (Pittsburgh PA), Aldrich Chemical (Milwakee WI, incluyendo Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park UK), Avocado Research (Lancashire UK), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, UK), Chemservice Ltd. (West Chester PA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge NY), Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester NY), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh PA), Fisons Chemicals (Leicestershire UK), Frontier Scientific (Logan UT), ICN Biochemicals, Inc. (Costa Mesa CA), Key Organics (Cornwall UK), Lancaster Synthesis (Windham NH), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall UK), 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 OR), Trans World Chemicals, Ic. (Rockville MD) y Wako Chemicals USA (Richmond VA).

Los métodos conocidos por los expertos en el arte pueden ser identificados a través de varios libros de referencia y bases de datos. Los libros o tratados de referencia apropiados que

159

ofrecen detalles sobre la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos aquí o que ofrecen referencias a artículos que describen tal preparación, incluyen por ejemplo "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandler y otros, "Organic Functional Group Preparations", 2nd. Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd. Ed., W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd. Ed., John Wiley & Sons, New York, 19929; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th. ed., Wiley-Interscience, New York, 1992.

Libros o tratados de referencia adicionales apropiados que ofrecen detalles sobre la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos aquí o que ofrecen referencias a artículos que describen tal preparación, incluyen por ejemplo: Fuhrhop, J. and 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 Tex" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (199) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; Marach, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN:3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992)

160

Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Quin, L.D. y otros "A Guide to Organophosphorus Chemistry" (2000) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-31824-8; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C. "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 0-527-29645-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.

Se puede identificar también reactivos específicos y análogos a través de los índices de sustancias químicas conocidas preparadas por Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, los cuales se encuentran disponibles en las principales bibliotecas públicas y universitarias, así como también en bases de datos en línea (para mayores detalles se puede hacer contacto con American Chemical Society, Washington, D.C.). Las sustancias químicas que se conocen pero no se encuentran comercialmente disponibles en catálogos, pueden ser preparadas por compañías que realizan por encargo síntesis químicas; muchas de las compañías que suministran productos químicos (por ejemplo las mencionadas anteriormente) ofrecen servicios de síntesis por encargo. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos enlazados con azufre descritos aquí, es P. H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica

161

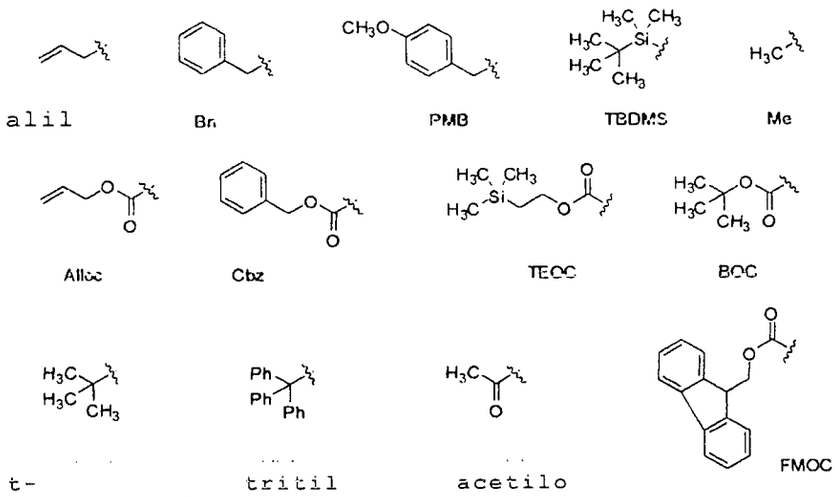
Chimica Acta, Zurich, 2002).

El término "grupo protector" se refiere a mitades químicas que bloquean algunas o todas las mitades reactivas de un compuesto y evitan que tales mitades participen en reacciones químicas hasta que se extraiga al grupo protector, por ejemplo, aquellas mitades enumeradas y descritas en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). Cuando se emplea diferentes grupos protectores, puede ser ventajoso que cada grupo protector (diferente) sea removible por un medio diferente. Los grupos protectores que se separan bajo condiciones de reacción totalmente diferentes, permiten la remoción diferencial de tales grupos protectores. Por ejemplo, los grupos protectores pueden ser extraídos mediante ácido, base e hidrogenólisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y butildimetilsililo terciario son inestables al ácido y pueden ser utilizados para proteger mitades reactivas carboxi e hidroxi en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, los cuales se pueden extraer mediante hidrogenólisis, así como grupos Fmoc que son inestables a las bases. Las mitades de ácido carboxílico pueden ser bloqueadas con grupos inestables a las bases tales como, sin limitación, metilo o etilo; y las mitades reactivas hidroxi pueden ser bloqueadas con grupos inestables a las bases, tal como acetilo, en presencia de aminas bloqueadas con grupos inestables a los ácidos tal como butil carbamato terciario o con carbamatos que son estables frente a los ácidos y bases pero se pueden extraer en forma hidrolítica.

162

Las mitades reactivas de ácido carboxílico e hidroxi pueden ser bloqueadas también con grupos protectores extraíbles en forma hidrolítica tal como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina pueden ser bloqueados con grupos inestables a las bases, tal como Fmoc. Las mitades reactivas de ácido carboxílico pueden ser bloqueadas con grupos protectores extraibles por oxidación tal como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino co-existentes pueden ser bloqueados con silil carbamatos inestables a fluoruro.

Los grupos de bloqueo alilo son útiles en presencia de grupos protectores con ácido y base ya que los primeros son estables y pueden ser extraídos posteriormente mediante catalizadores metálicos o ácido pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede ser desprotegido con una reacción catalizada con paladio(0) en presencia de un t-butil carbamato inestable al ácido o grupos protectores acetato amina inestables a la base. Todavía otra forma de grupo protector es una resina a la cual se puede acoplar un compuesto o intermedio. Mientras el residuo esté acoplado a la resina, ese grupo funcional queda bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional se encuentra disponible para reaccionar. Se conocen en el arte grupos típicos bloqueadores/protectores e incluyen pero no están limitados a las siguientes mitades:



Se prepara a los compuestos descritos aquí por etapas, las cuales implican la formación de un enlace de azufre y la formación de una cadena lateral que contiene nitrógeno, ambos unidos a un anillo fenilo. Se prepara algunos compuestos mediante la oxidación de un sulfuro a un sulfóxido o sulfona. A modo de ejemplo solamente, la formación de sulfuro puede tener lugar ya sea mediante alquilación de un tiofenol o mediante acoplamiento con un aril haluro.

En ciertas formas, se prepara a los compuestos descritos aquí preparando primero a una estructura núcleo fenilo enlazada con azufre. Luego, se une una mitad de cadena lateral que contiene nitrógeno a la estructura núcleo enlazada con azufre. Este compuesto es el producto final deseado u, opcionalmente, esta estructura núcleo enlazada con azufre es transformada adicionalmente en el producto final deseado. Se realiza una oxidación opcional del sulfuro a un sulfóxido o sulfona ya sea antes o después del acoplamiento de la mitad de cadena lateral que contiene nitrógeno.

En otras formas, se prepara a los compuestos descritos aquí

167

mediante la preparación inicial de un intermedio fenilo que tiene una cadena lateral apropiada que contiene nitrógeno, seguido por la formación de un enlace de azufre a fin de proporcionar la estructura núcleo enlazada con azufre. Esta estructura núcleo enlazada con azufre es el producto final deseado u, opcionalmente, este estructura núcleo enlazada con azufre es transformada adicionalmente en el producto final deseado.

Los siguientes métodos ilustran varias trayectorias sintéticas para preparar intermedios enlazados con azufre y las mitades de cadena lateral. Un experto en el arte reconocerá que se puede combinar un método para la formación de sulfuro con un método para la formación de cadena lateral y un método para oxidación de azufre, a fin de proporcionar los compuestos descritos aquí. Por ejemplo, se puede combinar cualesquiera de los Métodos A-C con cualesquiera de los Métodos D-H o cualesquiera de los métodos I-J. Pueden ser combinados adicionalmente con cualesquiera de los Métodos K-S para modificar el enlace y/o la mitad que contiene nitrógeno terminal. En los siguientes métodos, se define a Ar como un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Métodos Para la Formación de Sulfuro

Los métodos A-C presentados más adelante describen varios acercamientos a la formación de sulfuro.

El método A ilustra la construcción de un intermedio sulfuro (A-3) a través de alquilación de un tiofenol (A-2). El agente de alquilación (A-1) comprende una mitad (X) reactiva al tiol nucleofílico. Esta mitad reactiva puede ser, por ejemplo,

halógeno, mesilato, tosilato, triflato, etc. Tal como se ilustra, el proceso de alquilación elimina una molécula de HX.

Se puede utilizar una base para facilitar la desprotonación del tiofenol. Las bases apropiadas son típicamente bases suaves tales como carbonatos álcali (por ejemplo, K_2CO_3).

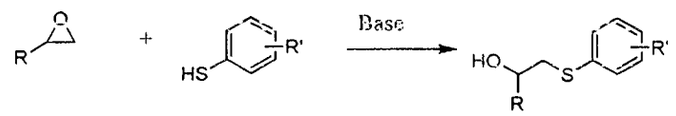
METODO A



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

El Método B ilustra la construcción de un intermedio sulfuro (A-5) a través de la apertura de anillo de un epóxido (A-4).

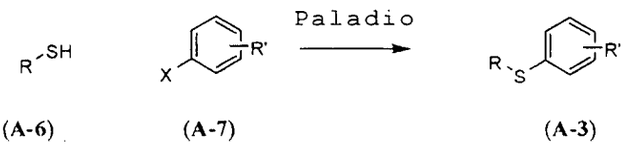
METODO B



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

El Método C ilustra la construcción de un intermedio sulfuro (A-3) a través de acoplamiento catalizado con Pd de un tiol (A-6), con un aril haluro, triflato, etc.

METODO C

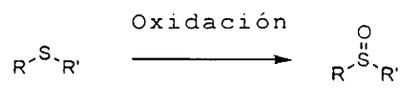


(A-6) (A-7) (A-3)

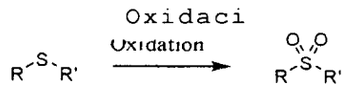
Métodos para Oxidación de Sulfuro

Los Métodos D y E describen la oxidación de sulfuros a sulfóxidos y sulfonas. Los agentes oxidantes apropiados incluyen ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno y molibdato de amonio, ácido peryódico y cloruro de hierro (III), ácido peroxiacético, OXONA, etc.

METODO D



METODO E



Formación y modificación de cadena lateral

Los Métodos F-T describen métodos para la formación y modificaciones de cadena lateral.

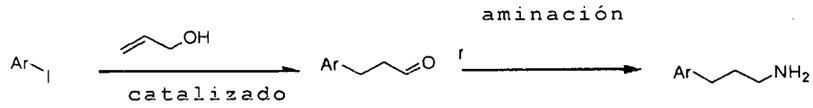
En general, se puede acoplar un derivado fenilo convenientemente sustituido a una diferente serie de cadenas laterales, el cual es modificado adicionalmente para proporcionar enlaces finales y las mitades que contienen nitrógeno de los compuestos descritos aquí.

167

Los Métodos F-1 ilustran trayectorias para formar enlaces propileno de los compuestos descritos aquí.

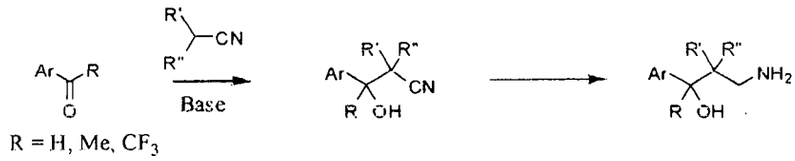
El Método F ilustra un aril haluro que acopla con un alil alcohol en presencia de un catalizador paladio(0). El grupo alcohol terminal del alil alcohol ha sido oxidado simultáneamente a un grupo aldehido, el cual es transformado adicionalmente en una amina a través de una aminación reductiva.

METODO F



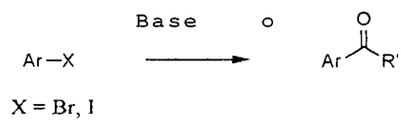
El Método G ilustra una condensación entre un aril aldehido o aril quetona y un nitrilo que tiene por lo menos un hidrógeno alfa. El intermedio resultante es reducido adicionalmente a una amina.

METODO G



El Método H es una reacción de acilación para formar un enlace con base de quetona. Un experto en el arte reconocerá que el grupo R' puede contener grupos adicionales que pueden ser modificados adicionalmente.

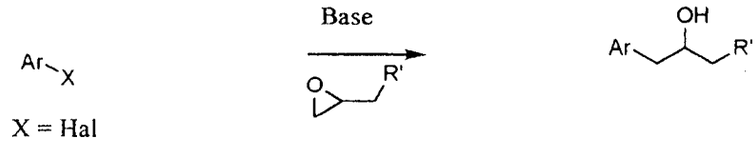
METODO H



168

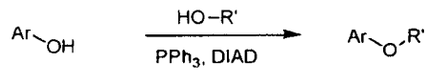
El Método I es una reacción de apertura de anillo de un epóxido para formar un enlace de cadena lateral propileno hidroxi sustituido.

METODO I



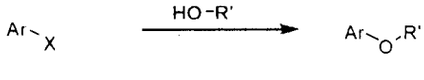
El Método J es un acoplamiento de las mitades de cadena lateral a través de un átomo de oxígeno. En forma más específica, un precursor de cadena lateral (R'OH) puede ser condensado con un derivado arilo mediante la eliminación de una molécula de H_2O. R' puede contener grupos funcionales que pueden ser modificados adicionalmente para preparar enlaces y mitades que contienen nitrógeno de los compuestos descritos aquí.

METODO J



El Método K es una reacción de condensación que proporciona un átomo de enlace de oxígeno. Aquí, se elimina una molécula de HX como resultado de la condensación.

METODO K



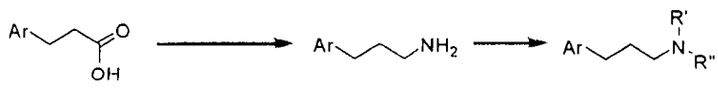
X es

Después del acoplamiento, la mitad de la cadena lateral es modificada adicionalmente en forma opcional para proporcionar el enlace final y la mitad terminal que contiene nitrógeno para los compuestos descritos aquí. Los siguientes métodos ilustran una

variedad de trayectorias sintéticas para modificar a la mitad de la cadena lateral mediante reducción, oxidación, sustitución, fluoración, acilación, etc. Mediante la aplicación de estos métodos, los expertos en el arte reconocen que se puede sintetizar un grupo diverso de enlaces.

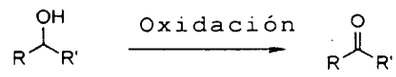
El Método L ilustra un proceso de aminación en el cual el ácido carboxílico es convertido en una amina. Típicamente, el ácido (o éster) carboxílico puede ser reducido a alcohol primario, el cual puede ser convertido luego en una amina a través de mesilato, haluro, azida, ftalimida o reacción Mitsunobu, etc. Los agentes reductores apropiados incluyen, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio ($LiAlH_4$), etc. Tal como se ilustra, la amina resultante puede ser funcionalizada adicionalmente mediante métodos conocidos en el arte.

METODO L

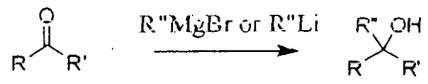


Se puede realizar modificaciones adicionales o alternativas de acuerdo con los métodos ilustrados más adelante.

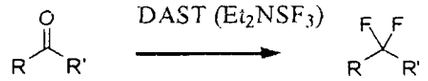
METODO M



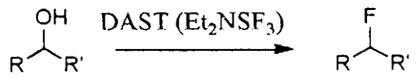
METODO N



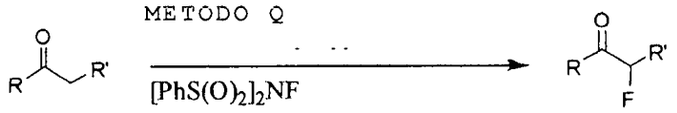
METODO O



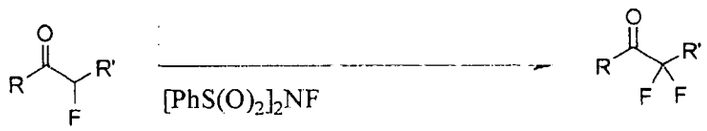
METODO P



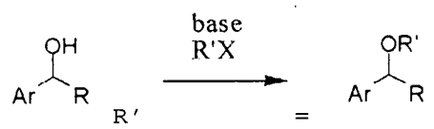
METODO Q



METODO R



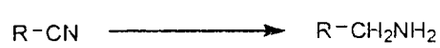
METODO S



R' =

alquilo

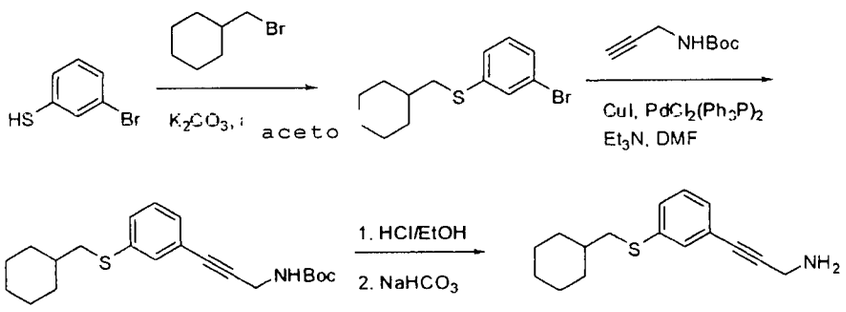
METODO T



Como un ejemplo no limitativo solamente, el Esquema A ilustra una secuencia sintética completa para preparar un compuesto descrito aquí.

171

ESQUEMA A



En el Esquema A, se forma el intermedio sulfuro mediante la alquilación de un tiofenol. Se introduce la cadena lateral que contiene amina a través de una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio. La desprotección de la amina da el compuesto deseado.

Además de los esquemas de reacción genérica y los métodos descritos anteriormente, se ofrece también otros esquemas ejemplares de reacción para ilustrar los métodos de preparación de los compuestos descritos aquí o cualesquiera de sus estructuras subgénero.

Tratamiento de Enfermedades y Trastornos Oftálmicos

Los compuestos enlazados con azufre tal como fueron descritos aquí, incluyendo compuestos que tienen la estructura ilustrada en la Fórmula (I) y sus subestructuras, son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico mediante la inhibición de una o más etapas en el ciclo visual. En algunas formas, los compuestos descritos aquí funcionan mediante la inhibición o bloqueo de la actividad de una trans-cis isomerasa del ciclo visual. Los compuestos descritos aquí pueden inhibir, bloquear o, en alguna forma, interfieren con la etapa de isomerización en el ciclo visual. En una forma particular, el

compuesto inhibe la isomerización de un éster total-trans-retinilo; en ciertas formas, el éster total-trans-retinilo es un éster de ácido graso de total-trans-retinol y el compuesto inhibe la isomerización de total-trans-retinol a 11-cis-retinol. El compuesto puede fijarse o interactuar e inhibir en alguna forma con la actividad de isomerasa de por lo menos una isomerasa del ciclo visual, la cual puede ser referido aquí y en el arte como isomerasa de la retina o una isomerohidrolasa. El compuesto puede bloquear o inhibir la fijación de un sustrato de éster total-trans-retinilo a una isomerasa. De otro modo o adicionalmente, el compuesto puede fijarse al sitio catalítico o región de la isomerasa, inhibiendo así la capacidad de la enzima para catalizar la isomerización de un sustrato de éster total-trans-retinilo. Sobre la base de datos científicos disponibles hasta la fecha, se cree que por lo menos una isomerasa que cataliza la isomerización de los ésteres total-trans-retinilo está situada en el citoplasma de las células epiteliales del pigmento de la retina. Como se estudió aquí, todavía no se ha aclarado cada etapa, enzima, sustrato, intermedio y producto del ciclo visual (ver, por ejemplo, Moiseyev y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 102:12413-18 (2004); Chen y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47:1177-84 (2006); Lamb y otros, *supra*).

Se puede realizar in vitro un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad de isomerasa, tal como se describió aquí y en el arte (Stecher y otros, *J. Biol. Chem.* 274:8577-85 (1999); ver también Golczak y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162-67 (2005)). Las membranas microsomales

173

epiteliales del pigmento de la retina aisladas a partir de un animal (por ejemplo, tal como bovino, porcino, humano) pueden servir como la fuente de la isomerasa. Se puede determinar también la capacidad de los compuestos enlazados con azufre para inhibir a la isomerasa, mediante una prueba de isomerasa murina in vivo. Se sabe que una breve exposición del ojo a luz intensa ("fotoblanqueado" del pigmento visual o simplemente "blanqueado") fotoisomeriza a casi todo el 11-cis-retinal en la retina. Se puede utilizar la recuperación del 11-cis-retinal después del blanqueado para estimar la actividad de la isomerasa *in vivo* (ver, por ejemplo, Maeda y otros, *J. Neurochem* 85:944-956 (2003); Van Hooser y otros, *J. Biol. Chem.* 277:19173-82, 2002). Se puede realizar el registro electroretinográfico en la forma descrita previamente (Haeseleer y otros, *Nat. Neurosci.* 7:1079-87 (2004); Sugitomo y otros, J. Toxicol. Sci. 22 Suppl. 2:315-25 (1997); Keating y otros, *Documenta Ophthalmologica* 100:77-92 (2000)). Ver también Deigner y otros, *Science,* 244:968-971 (1989); Gollapalli y otros, *Biochim. Biophys. Acta*, 1651:93-101 (2003); Parish y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:14609-13 (1998); Radu y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:5928-33 (2004)). En ciertas formas, los compuestos que son útiles para tratar a un sujeto que tiene o está a riesgo de desarrollar cualesquiera de las enfermedades o trastornos oftálmicos y de la retina descritos aquí, tienen niveles IC_{50} (concentración del compuesto a la cual se inhibe el 50% de la actividad de isomerasa), tal como se midió en las pruebas de isomerasa descritas aquí o conocidas en el arte, que es menos de aproximadamente 1 µM; en

otras formas, el nivel IC_{50} determinado es menos de aproximadamente 1 nM; en otras formas, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 50 nM; en ciertas otras formas, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 100 nM; en ciertas otras formas, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 10 µM; en otras formas, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 50 µM; en ciertas otras formas, el nivel IC_{50} determinado es menor de aproximadamente 100 µM o más o menos 500 µM; en otras formas, el nivel IC_{50} determinado está entre más o menos 1 nM y 10 nM. Cuando se administra a un sujeto, uno o mas compuestos de la presente invención presentan un valor ED_{50} de más o menos 5 mg/kg o menos según lo determinado mediante inhibición de una reacción de isomerasa que da como resultado la producción de 11-cis-retinol. En algunas formas, los compuestos de la presente invención tienen valores ED_{50} de más o menos 1 mg/kg cuando se administran a un sujeto. En otras formas, los compuestos de la presente invención tienen valores ED_{50} de más o menos 0,1 mg/kg cuando se administran a un sujeto. Se puede medir los valores ED_{50} después de más o menos 72 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas o más después de administrar un compuesto o una composición farmacéutica del mismo.

Los compuestos descritos aquí pueden ser útiles para tratar a un sujeto quien presenta una enfermedad o trastorno oftálmico, particularmente una enfermedad o trastorno de la retina, tal como degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. En una forma, los compuestos descritos aquí pueden inhibir (o sea, prevenir, reducir, retardar, anular o minimizar)

175

la acumulación de pigmentos lipofuscina y moléculas relacionadas y/o asociadas con lipofuscina en el ojo. En otra forma, los compuestos pueden inhibir (o sea, prevenir, reducir, retardar, anular o minimizar) la acumulación de N-retilideno-N-retiniletanolamina (A2E) en el ojo. La enfermedad oftálmica puede ser originada, por lo menos en parte, por la acumulación de pigmentos lipofuscina y/o por la acumulación de A2E en el ojo. Por lo tanto, en ciertas formas, se proporciona métodos para inhibir o evitar la acumulación de pigmentos lipofuscina y/o A2E en el ojo de un sujeto. Estos métodos comprenden administrar al sujeto una composición que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable (o sea, vehículo farmacéuticamente aceptable) y un compuesto enlazado con azufre tal como se describió detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura indicada en la Fórmula (I) y sus subestructuras; y los compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí.

La acumulación de pigmentos lipofuscina en las células del epitelio del pigmento de la retina ha sido relacionada con el avance de enfermedades de la retina que dan como resultado ceguera, incluyendo generación macular relacionada con la edad (De Laey y otros, *Retina* 15:399-406 (1995)). Los gránulos de lipofuscina son cuerpos residuales lisosomales autofluorescentes (llamados también pigmentos de la edad). La especie fluorescente principal de lipofuscina es A2E (un fluoróforo emisor de color naranja), el cual es un producto de condensación con base Schiff con carga positiva, formado por total-trans-retinaldehido con fosfatidiletanolamina (proporción 2:1) (ver por ejemplo,

Eldred y otros, *Nature* 361:724-6 ((1993); ver también, Sparrow, *Proc. Natl. Sci. USA* 100:4353-54 (2003)). Se cree que gran parte del pigmento lipofuscina no digerible se origina en las células fotoreceptoras; la deposición en las células epiteliales del pigmento de la retina debido a que estas últimas absorben los residuos membranosos que son descartados diariamente por las células fotoreceptoras. No se cree que la formación de este compuesto ocurra debido a catálisis por cualquier enzima, sino más bien que A2E se forma por una reacción de ciclización espontánea. Además, A2E tiene una estructura piridinio bis-retinoide que una vez formada no puede ser enzimáticamente degradada. La lipofuscina y por lo tanto A2E se acumulan con el envejecimiento del ojo humano y se acumulan también en una forma juvenil de degeneración macular llamada enfermedad de Stargardt y en varias otras distrofias congénitas de la retina.

A2E puede provocar daño en la retina a través de varios mecanismos diferentes. A bajas concentraciones, A2E inhibe la proteólisis normal en los lisosomas (Holz y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:737-43 (1999)). A concentraciones más altas y suficientes, A2E puede actuar como un detergente lisosomotrópico con carga positiva disolviendo a las membranas celulares y puede alterar la función lisosomal, liberar proteínas proapoptóticas a partir del mitocondrio y finalmente destruir a las células epiteliales del pigmento de la retina (ver, por ejemplo, Eldred y otros, *supra;* Sparrow y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40:2988-95 (1999); Holz y otros, *supra;* Finneman y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:3842-347 (2002);

Suter y otros, *J. Biol. Chem.* 275-39625-30 (2000)). A2E es fototóxico e inicia la apoptósis inducida por luz azul en las células epiteliales del pigmento de la retina (ver, por ejemplo, Sparrow y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 43:1222-27 (2002)). Después de la exposición a la luz azul, se forman productos fotooxidantes de A2E (por ejemplo, epóxidos) que dañan a las macromoléculas celulares, incluyendo al ADN (Sparrow y otros, *J. Biol. Chem.* 278(20):18207-13 2003)). A2E autogenera oxígeno singlete que reacciona con A2E para generar epóxidos en enlaces dobles carbono-carbono (Sparrow y otros, *supra*). La generación de especies reactivas de oxígeno después de fotoexcitación de A2E causa daño oxidante a la célula, dando frecuentemente como resultado la muerte de la misma. Se ha descrito (ver Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2003/0032078) un método indirecto para el bloqueo de la formación de de A2E, mediante inhibición de la biosíntesis del precursor directo de A2E, total-trans-retinal. Sin embargo, la utilidad del método descrito allí está limitada debido a que la generación de total-trans retinal es un componente importante del ciclo visual. Otras terapias descritas incluyen la neutralización del daño causado por especies de radical oxidante, mediante el uso de miméticos superóxido-dismutasa (ver, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2004/01164303) e inhibiendo a la oxidasa citocromo C inducida por A2E en las células de la retina con fosfolípidos cargados negativamente (ver, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2003/0050283).

128

Los compuestos enlazados con azufre descritos aquí pueden ser útiles para prevenir, reducir, inhibir o disminuir la acumulación (o sea, deposición) de A2E y moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E en las células epiteliales del pigmento de la retina. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, debido a que las células epiteliales del pigmento de la retina son críticas para el mantenimiento de la integridad de las células fotoreceptoras, la prevención, reducción o inhibición de tales células puede inhibir la degeneración (o sea, mejorar la supervivencia o aumentar o prolongar la viabilidad celular) de las células neuronales de la retina, particularmente las células fotoreceptoras. Los compuestos que se fijan específicamente o interactúan con moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E o que afectan la formación o acumulación de A2E, pueden reducir, inhibir, prevenir o disminuir uno o más efectos tóxicos de A2E o de moléculas relacionadas y/o derivadas de A2E, que provocan daño, pérdida o neurodegeneración en la célula neuronal de la retina (incluyendo una célula fotoreceptora) o de alguna manera disminuyen la viabilidad de la célula neuronal de la retina. Tales efectos tóxicos incluyen inducción de apoptosis, autogeneración de oxígeno singlete y generación de especies reactivas al oxígeno; autogeneración de oxígeno singlete para formar epóxidos A2E que inducen lesiones de ADN, dañando así al ADN celular y provocando daño celular; disolución de las membranas celulares; alteración de la función lisosomal; y provocar la liberación de proteínas pro-apoptóticas a partir del mitocondrio.

179

En otras formas, los compuestos descritos aquí pueden ser utilizados para tratar otras enfermedades o trastornos oftálmicos, por ejemplo, glaucoma, distrofia de conos-bastoncillos, desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica o hipertensiva, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, distrofias genéticas de la retina, lesión traumática del nervio óptico (tal como lesión física, excesiva exposición a la luz o luz laser), neuropatía óptica hereditaria, neuropatía debida a un agente tóxico o causada por reacciones adversas a los medicamentos o deficiencia de vitaminas, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, un trastorno de la resina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la resina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la resina asociado con infección viral (citomegalovirus o virus herpes simplex), un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la resina asociado con SIDA u otras formas de atrofia o degeneración progresiva de la retina. En otra forma específica, la enfermedad o trastorno tiene su origen en lesión mecánica, lesión inducida por compuestos químicos o medicamentos, lesión térmica, lesión por radiación, lesión por luz, lesión por laser. Los compuestos del tema son útiles para tratar distrofia de la retina tanto hereditaria como no hereditaria. Estos métodos también son útiles para prevenir lesión oftálmica provocada por factores ambientales tal como daño oxidante de la retina inducido por la luz, daño de la retina provocado por laser, "lesión por bomba de iluminación" o

180

"deslumbramiento lumínico", errores refractivos que incluyen pero no están limitados a miopía (ver, por ejemplo, Quinn GE y otros, Nature 1999; 399:113-114; Zadnik K. y otros, Nature 2000; 404:143-144; Gwiazda J. y otros, Nature 2000; 404: 144), etc.

En otras formas, se proporciona métodos para inhibir la neovascularización (incluyendo pero sin limitarse a glicoma neovascular) en la retina, utilizando uno o más de los compuestos enlazados con azufre tal como se describió detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura indicada en la Fórmula (I) y sus sub-estructuras, y los compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí. En ciertas otras formas, se proporciona métodos para reducir la epoxia en la retina mediante el uso de los compuestos descritos aquí. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una composición que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable o apropiado (o sea, vehículo farmacéuticamente aceptable o apropiado) y un compuesto enlazado con azufre tal como se describe detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura indicada en la Fórmula (I) y sus sub-estructuras, y los compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí.

Simplemente a modo de explicación y sin limitarse a ninguna teoría, y tal como se vio detalladamente aquí, engendran una demanda metabólica muy alta (o sea, consumo de energía (consumo de ATP) y consumo de oxígeno). La hipoxia resultante puede causar y/o exacerbar degeneración de la retina, la cual es probablemente exagerada bajo condiciones en las cuales está

comprometida ya la vasculatura de la retina, incluyendo pero sin limitarse a condiciones tales como retinopatía diabética, edema macular, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina (la cual incluye oclusión venosa de la retina y oclusión arterial de la retina), retinopatía de la prematuridad, lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia, así como también la forma húmeda de degeneración macular relacionada con la edad. Además, la degeneración e hipoxia de la retina pueden conducir a neovascularización, la cual a su vez puede empeorar el grado de degeneración de la retina. Los compuestos enlazados con azufre descritos aquí que modulan el ciclo visual pueden ser administrados para prevenir, inhibir y/o demorar la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos y pueden reducir por lo tanto la demanda metabólica, reduciendo de este modo la hipoxia e inhibiendo la neovascularización.

A modo de antecedente, el oxígeno es una molécula crítica para la preservación de la función de la retina en mamíferos y la hipoxia de la retina puede ser un factor en muchas enfermedades y trastornos de la misma que tienen a la isquemia como un componente. En la mayoría de los casos (incluyendo humanos) con suministro vascular doble hacia la retina, se logra la oxigenación de la retina interna a través de la microvasculatura intraretinal, la cual es escasa en comparación a la coriocapilar que suministra oxígeno a las células epiteliales del pigmento de la retina y fotoreceptores. Las diferentes redes de suministro vascular crean una tensión irregular del oxígeno a

182

través del espesor de la retina (Cringle y otros, *Invest. Ophthal. Vis. Sci.* 43:1922-27 (2002)). La fluctuación del oxígeno a través de las capas de la retina está relacionada tanto con las diferentes densidades capilares como con la irregularidad en el consumo de oxígeno por varias neuronas y glia de la retina.

La tensión local del oxígeno puede afectar significativamente a la retina y su microvasculatura mediante la regulación de una disposición de agentes vasoactivos que incluyen, por ejemplo, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). (Ver, por ejemplo, Werdich y otros, *Exp. Eye Res.* 79:623 (2004); Arden y otros, *Br. J. Ophthalmol.* 89:764 (2005)). Se cree que los fotoreceptores de los bastoncillos tienen el régimen metabólico más alto de cualquier célula del cuerpo (ver, por ejemplo, Arden y otros, *supra*). Durante la adaptación a la oscuridad, los fotoreceptores de los bastoncillos recuperan sus altos niveles de calcio citoplásmico a través de canales de calcio discriminados por cGMP, con la extrusión concomitante de iones de sodio y agua. El eflujo de sodio a partir de la célula es un proceso dependiente de ATP, de modo que las neuronas de la retina consumen hasta un estimado de cinco veces más oxígeno bajo condiciones escotópicas (o sea, adaptación a la oscuridad), en comparación con condiciones fototópicas (o sea, adaptación a la luz). Así, durante la adaptación característica a la oscuridad de los fotoreceptores, la alta demanda metabólica conduce a una reducción local importante de los niveles de oxígeno en la retina adaptada a la oscuridad (Ahmed y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 34:516 (1993)).

187

Sin ceñirse a ninguna teoría, la hipoxia de la retina puede ser aumentada adicionalmente en sujetos quienes tienen enfermedades o condiciones tales como, por ejemplo, oclusión de las venas en el centro de la retina, en la cual la vasculatura de esta última se encuentra ya comprometida. El aumento de la hipoxia puede aumentar la susceptibilidad a neovascularización de la retina que amenaza a la visión. La neovascularización es la formación de nuevas redes microvasculares funcionales con irrigación de glóbulos rojos y es una característica de los trastornos de degenerativos de la retina que incluyen pero sin limitarse a retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, degeneración macular húmeda relacionada con la edad y oclusiones venosas en el centro de la retina. La prevención o inhibición de la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos, disminuyendo así el consumo de energía y de oxígeno (o sea, reducción de la demanda metabólica), puede inhibir o retardar la degeneración de la retina y/o fomentar la regeneración de las células de esta última, incluyendo a las células fotoreceptoras de los bastoncillos y las células epiteliales del pigmento de la retina; y puede reducir la hipoxia y puede inhibir la neovascularización.

Se describe aquí métodos para inhibir (o sea, reducir, prevenir, retardar o demorar, en una forma biológica y estadísticamente importante) la degeneración de las células de la retina (incluyendo a las células neuronales de la retina tal como se describió aquí y las células epiteliales del pigmento de la retina) y/o para reducir (o sea, prevenir o retardar, inhibir,

anular en una forma biológica y estadísticamente importante) a la isquemia de la retina. Se proporciona también métodos para inhibir (o sea, prevenir o retardar, inhibir, anular en una forma biológica y estadísticamente importante) la neovascularización en el ojo, particularmente en la retina. Tales métodos comprenden el contacto de la retina y por lo tanto el contacto de las células de la misma (incluyendo las células neuronales de la retina tales como las células fotoreceptoras de los bastoncillos y las células epiteliales del pigmento de la retina) con por lo menos uno de los compuestos enlazados con azufre descritos aquí, que inhibe por lo menos una trans-cis isomerasa del ciclo visual (que puede incluir la inhibición de la isomerización de un total-trans-retinil éster), bajo condiciones y en un tiempo que puede prevenir, inhibir o demorar la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora del bastoncillo en la retina. Tal como se describió detalladamente aquí, en formas particulares, el compuesto que hace contacto con la retina interactúa con una enzima isomerasa o complejo enzimático en una célula epitelial del pigmento de la retina e inhibe, bloquea o en alguna forma interfiere con la actividad catalítica de la isomerasa. Así, se inhibe o reduce la isomerización de un éster total-trans-retinilo. Los compuestos enlazados con azufre o las composiciones que los contienen pueden ser administrados a un sujeto quien ha desarrollado y manifestado una enfermedad o trastorno oftálmico o quien se encuentra a riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno oftálmico, o a un sujeto quien presenta o se encuentra a riesgo de presentar una condición tal

185

como neovascularización o isquemia de la retina.

A modo de antecedente, el ciclo visual (llamado también ciclo retinoide) se refiere a la serie de conversiones de enzima mediadas por la luz entre las formas 11-cis y total-trans de retinol/retinal que ocurren en las células fotoreceptoras y epiteliales del pigmento de la retina. En las células fotoreceptoras de vertebrados, un fotón causa la isomerización del cromóforo 11-cis-retilideno a total-trans-retinilideno acoplado a los receptores de opsina visual. Esta fotoisomerización activa los cambios de conformación de las opsinas, los cuales a su vez inician la cadena bioquímica de reacciones denominadas fototransducción (Filipek y otros., *Annu. Rev. Physiol.* 65 851-79 (2003)). Después de la absorción de la luz y la fotoisomerización de 11-cis-retinal a total-trans-retinal, la regeneración del cromóforo visual es una etapa crítica en la restauración de los fotoreceptores a su estado adaptado a la oscuridad. La regeneración del pigmento visual requiere que el cromóforo sea convertido nuevamente a la configuración 11-cis (revisado en McBee y otros, *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001)). El cromóforo es liberado a partir de la opsina y reducido en el fotoreceptor por deshidrogenasas retinol. El producto, total-trans-retinol, queda atrapado en el epitelio adyacente del pigmento de la retina en la forma de ésteres insolubles de ácido graso en estructuras sub-celulares conocidas como retinosomas (Imanishi y otros, *J. Cell. Biol.* 164:373-78 (2004)).

Durante el ciclo visual en las células receptoras de los

186

bastoncillos, el cromóforo 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 total-trans, activando así la cascada de fototransducción. La rodopsina es un receptor acoplado a la proteína G (GPCR) que consiste de siete espirales que abarcan a la membrana y que están interconectadas por lazos extracelulares y citoplásmicos. Cuando la forma total-trans del retinoide está acoplada todavía en forma covalente a la molécula del pigmento, este último es referido como metarhodopsina que existe en formas diferentes (por ejemplo, metarhodopsina I y metarhodopsina II). Luego, el retinoide total-trans es hidrolizado y el pigmento visual está en la forma de aproproteína, opsina, que se llama también apo-rodopsina en el arte y en este texto. Este retinoide total-trans es transportado o acompañado fuera de la célula fotoreceptora y a través del espacio extracelular hacia las células epiteliales del pigmento de la retina, donde es convertido en el isómero 11-cis. Se cree que el movimiento de los retinoides entre las células epiteliales del pigmento de la retina es realizado por diferentes polipéptidos acompañantes en cada uno de los tipos de células. Ver Lamb y otros, *Progress in Retinal and Eye Research* 23:307-80 (2004).

Bajo condiciones de luz, la rodopsina realiza continuamente transiciones a través de las tres formas: rodopsina, metarhodopsina y apo-rodopsina. Cuando la mayor parte del pigmento visual se encuentra en la forma de rodopsina (o sea, fijado con 11-cis retinal), la célula fotoreceptora del

187

bastoncillo se encuentra en un estado "adaptado a la oscuridad". Cuando el pigmento visual está predominantemente en la forma de metarhodopsina (o sea, fijado con total-trans-retinal), el estado de la célula fotoreceptora es referido como "adaptado a la luz" y, cando el pigmento visual es apo-rodopsina (u opsina) y ya no tiene fijado al cromóforo, el estado de la célula fotoreceptora es referido como "agotado de rodopsina"). Cada uno de los tres estados de la célula fotoreceptora tiene diferentes requerimientos energéticos y se consumen diferentes niveles de ATP. En el estado adaptado a la oscuridad, la rodopsina no tiene efecto regulador sobre los canales de cationes, los cuales están abiertos, dando como resultado un flujo de entrada de cationes (Na^+/K^+ y Ca^{2+}). Para mantener el nivel apropiado de estos cationes en la célula durante el estado de oscuridad, las células fotoreceptoras transportan activamente a los cationes fuera de la célula a través de las bombas dependientes de ATP. Así, el mantenimiento de esta "corriente oscura" requiere una gran cantidad de energía, dando como resultado una alta demanda metabólica. En el estado adaptado a la luz, la metarhodopsina activa un proceso de cascada enzimática que da como resultado la hidrólisis de GMP, lo cual a su vez cierra los canales específicos a los cationes en la membrana de la célula fotoreceptora. En el estado agotado de rodopsina, el cromóforo es hidrolizado a partir de la metarhodopsina para formar a la apoproteína, opsina (apo-rodopsina), lo cual regula parcialmente a los canales catiónicos de modo que las células fotoreceptoras de los bastoncillos presentan una corriente atenuada comparada

188

con el fotoreceptor en el estado adaptado a la oscuridad, dando como resultado una moderada demanda metabólica.

Bajo condiciones de luz normal, es pequeña la incidencia de los fotoreceptores de los bastoncillos en el estado adaptado a la oscuridad, en general 2% o menos, y las células se encuentran principalmente en estados adaptados a la luz o agotados de rodopsina, lo cual como resultado en general una demanda metabólica relativamente baja en comparación con células en el estado adaptado a la oscuridad. Sin embargo, en la noche, aumenta profundamente la incidencia relativa del estado fotoreceptor adaptado a la oscuridad, debido a la ausencia de adaptación a la luz y a la operación continuada del ciclo visual "oscuro" en las células epiteliales del pigmento de la retina, lo cual reabastece a las células fotoreceptoras de los bastoncillos con 11-cis-retinal. Este cambio de adaptación a la oscuridad del fotoreceptor de los bastoncillos causa un aumento en la demanda metabólica (o sea, consumo aumentado de ATP y oxígeno), conduciendo finalmente a hipoxia de la retina y subsiguiente comienzo de la angiogénesis. Por lo tanto, la mayor parte de los ataques isquémicos a la retina tienen lugar en la oscuridad, por ejemplo en la noche durante el sueño. Sin ceñirse a ninguna teoría, la intervención terapéutica durante el ciclo visual "oscuro" puede prevenir la hipoxia de la retina y la neovascularización que son causadas por alta actividad metabólica en las células fotoreceptoras de los bastoncillos adaptadas a la oscuridad. Simplemente a modo de ejemplo, puede ser reducida o agotada la alteración del ciclo visual "oscuro" mediante la

189

administración de uno de los compuestos descritos aquí, que es un inhibidor isomerasa, rodopsina (o sea, 11-cis retinal fijado), evitando o inhibiendo la adaptación a la oscuridad de los fotoreceptores de los bastoncillos. Esto puede reducir a su vez la demanda metabólica de la retina, atenuando el riesgo nocturno de isquemia y neovascularización de la retina e inhibiendo o retardando la degeneración de la misma.

En una forma, por lo menos uno de los compuestos descritos aquí (o sea, un compuesto enlazado con azufre tal como se describió detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura indicada en la Fórmula (I) y sus sub-estructuras, y los compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí) que, por ejemplo, bloquea, reduce, inhibe o en alguna forma atenúa la actividad catalítica de una isomerasa del ciclo visual en una forma estadística o biológicamente importante, puede prevenir, inhibir o demorar la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora del bastoncillo, inhibiendo así (o sea, reduciendo, anulando, previniendo, retardando el avance, o disminuyendo en una forma estadística o biológicamente importante) la degeneración de las células de la retina (o mejorando la supervivencia de las células de la retina) de un ojo. En otra forma, los compuestos enlazados con azufre pueden prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de los bastoncillos, reduciendo así la isquemia (o sea, reduciendo, anulando, previniendo, retardando el avance, o disminuyendo en una forma estadística o biológicamente importante). En todavía otra forma, cualesquiera de los

190

compuestos enlazados con azufre descritos aquí puede prevenir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de los bastoncillos, inhibiendo así la neovascularización en la retina de un ojo. Por lo tanto, se proporciona métodos para inhibir la degeneración de las células de la retina, para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto y para reducir la isquemia en el ojo de un sujeto; dichos métodos comprenden la administración de por lo menos un compuesto enlazado con azufre descrito aquí, bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para prevenir, inhibir o demorar la adaptación de la oscuridad de una célula fotoreceptora de los bastoncillos. Por lo tanto, estos métodos y composiciones son útiles para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico que incluye pero no está limitado a retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia.

Los compuestos enlazados con azufre descritos aquí (o sea, un compuesto enlazado con azufre tal como se describió detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura indicada en la Fórmula (I) y sus sub-estructuras, y los compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí) pueden prevenir (o sea, demorar, retardar, inhibir o disminuir) la recuperación del cromóforo del pigmento visual, lo cual puede prevenir o inhibir o retardar la formación de retinales y puede aumentar el nivel de ésteres retinilo, lo cual altera al ciclo visual, inhibiendo la regeneración de la rodopsina y lo cual

191

evita, demora, retarda o inhibe la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de los bastoncillos. En ciertas formas, cuando se evita la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos en presencia del compuesto, se evita esencialmente la adaptación a la oscuridad y se aumenta el número o porcentaje de células receptoras de los bastoncillos que tienen la rodopsina agotada o están adaptadas a la luz, en comparación con el número o porcentaje de células que tienen la rodopsina agotada o están adaptadas a la luz en ausencia del agente. Así, en ciertas formas cuando se evita la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos (o sea, se evita esencialmente), solamente por lo menos el 2% de las células fotoreceptoras de los bastoncillos están adaptadas a la oscuridad, en forma similar al porcentaje o número de células que se encuentran en un estado adaptado a la oscuridad durante condiciones de luz normal. En otras formas, por lo menos 5-10%, 10-20%, 20-30%, 30-40%, 40-50%, 50-60% o 60-70% de las células fotoreceptoras de los bastoncillos están adaptadas a las oscuridad después de la administración de un agente. En otras formas, el compuesto actúa para demorar la adaptación a la oscuridad y, en presencia del compuesto, la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos puede ser demorada 30 minutos, una hora, dos horas, tres horas o cuatro hors, en comparación a la adaptación a la oscuridad de los fotoreceptores de los bastoncillos en ausencia del compuesto. Por el contrario, cuando se administra un compuesto enlazado con azufre de modo que el mismo inhiba efectivamente la

192

isomerización del sustrato durante las condiciones adaptadas a la luz, se administra dicho compuesto de modo que reduzca el porcentaje de células fotoreceptoras de los bastoncillos que están adaptadas a la oscuridad, por ejemplo solamente 2%, 5%, 10%, 20% o 25% de los fotoreceptores de los bastoncillos están adaptados a la oscuridad (ver, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2006/0069078; Solicitud de Patente No. OCT/US2007/002330).

En la retina, en presencia de por lo menos un compuesto enlazado con azufre, se puede inhibir la regeneración de la rodopsina en una célula fotoreceptora de los bastoncillos o se puede reducir el régimen de regeneración (o sea, inhibido, reducido o disminuido en una forma estadística o biológicamente importante), por lo menos parcialmente, mediante la prevención de la formación de retinales, reduciendo el nivel de retinales y/o aumentando el nivel de ésteres retinilo. Para determinar el nivel de regeneración de rodopsina en una célula fotoreceptora, se puede determinar el nivel de regeneración de rodopsina (que se puede llamar el primer nivel) antes de permitir el contacto entre el compuesto y la retina (o sea, antes de la administración del agente). Después de un tiempo suficiente para que el compuesto y la retina y sus células interactúen (o sea, después de la administración del compuesto), se puede determinar el nivel de regeneración de la rodopsina (que se puede llamar un segundo nivel). Una disminución en el segundo nivel comparado con el primer nivel, indica que el compuesto inhibe la regeneración de rodopsina. Se puede determinar el nivel de regeneración de

193

rodopsina después de cada dosis o después de cualquier número de dosis y se avanza a través de todo el régimen terapéutico para caracterizar el efecto del agente sobre la regeneración de rodopsina.

En ciertas formas, el sujeto que requiere de los tratamientos descritos aquí, puede tener una enfermedad o trastorno que da como resultado o provoca la alteración de la capacidad de los fotoreceptores de los bastoncillos para regenerar a la rodopsina en la retina. A modo de ejemplo, la inhibición de la regeneración de rodopsina (o reducción del régimen de regeneración de la rodopsina) puede ser sintomática en pacientes con diabetes. Además de determinar el nivel de regeneración de rodopsina en un sujeto quien tiene diabetes, antes y después de la administración de un compuesto enlazado con azufre descrito aquí, se puede caracterizar también el efecto del compuesto mediante la comparación de la inhibición de la regeneración de rodopsina en un primer sujeto (o un primer grupo o varios sujetos) a quienes se administra el compuesto, con un segundo sujeto (o segundo grupo o varios sujetos) quienes presentan diabetes pero no reciben el agente.

En otra forma, se proporciona un método para prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula receptora de los bastoncillos (o varias células fotoreceptoras de los bastoncillos) en una retina, el cual comprende el contacto de esta última y por lo menos uno de los compuestos de azufre descritos aquí (por ejemplo, un compuesto tal como fue descrito detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la

estructura indicada en la Fórmula (I) y sus sub-estructuras, y los compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí), bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la interacción entre el agente y los isómeros presentes en una célula de la retina (tal como una célula epitelial del pigmento de la retina). Se puede determinar un primer nivel de 11-cis-retinal en una célula fotoreceptora del bastoncillo en presencia del compuesto y se compara con un segundo nivel de 11-cis-retinal en una célula fotoreceptora del bastoncillo en ausencia del compuesto. Se indica la prevención o inhibición de la adaptación a la oscuridad de la célula fotoreceptora del bastoncillo cuando el primer nivel de 11-cis-retinal es menor que el segundo nivel de 11-cis-retinal.

La inhibición de la regeneración de rodopsina puede incluir también el aumento del nivel de ésteres 11-cis-retinilo en la célula epitelial del pigmento de la retina en presencia del compuesto, en comparación con el nivel de ésteres 11-cis-retinilo presentes en la célula epitelial del pigmento de la retina en ausencia del compuesto (o sea, antes de la administración del agente). Se puede utilizar una técnica de imágenes de dos fotones para ver y analizar las estructuras retinosoma en la célula epitelial del pigmento de la retina; se cree que dichas estructuras almacenan ésteres retinilo (ver, por ejemplo, Imanishi y otros, *J. Cell. Biol.* 164:373-83 (2004), Epub 26 de enero de 2004). Se puede determinar un primer nivel de ésteres retinilo antes de la administración del compuesto y se puede determinar un segundo nivel de ésteres retinilo después de la

195

administración de una primera dosis o cualquier dosis subsiguiente, donde un aumento en el segundo nivel en comparación con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de rodopsina.

Los ésteres retinilo pueden ser analizados mediante cromatografía líquida de alta presión con gradiente, de acuerdo con los métodos practicados en el arte (ver, por ejemplo, Mata y otros, *Neuron* 36:69-80 (2002); Trevino y otros, *J. Exp. Biol.* 208:4151-57 (2005)). Para medir los retinales 11-cis y total-trans, los retinoides pueden ser extraídos mediante un método de formaldehido (ver, por ejemplo, Suznki y otros, *Vis. Res.* 28:1061-70 (1988); Okajima y Pepperberg, *Exp. Eye Res.* 65:331-40 (1997)) o mediante un método de hidroxilamina (ver, por ejemplo, Groenendijk y otros, *Biochim. Biophys. Acta* 617:430-38 (1980)) antes de ser analizados mediante cromatografía líquida de alta presión isocrática (ver, por ejemplo, Trevino y otros, *supra*). Los retinoides pueden ser vigilados espectrofotométricamente (ver, por ejemplo, Macda y otros, *J. Neurochem.* 85:944-956 (2003); Van Hooser y otros, *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2007)).

En otra forma de los métodos descritos aquí para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico, para inhibir la degeneración de las células de la retina (o mejorar la supervivencia de las células de la retina), para inhibir la neovascularización y para reducir la isquemia en la retina, prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillos en la retina, comprende aumentar el nivel de apo-rodopsina (llamada también opsina) en la célula

196

fotoreceptora. El nivel total del pigmento visual se aproxima a la suma de la 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 receptora del bastoncillo puede alterar la proporción de apo-rodopsina a rodopsina. En formas particulares, la prevención, demora o inhibición de la adaptación a la oscuridad mediante la administración de un compuesto enlazado con azufre descrito aquí, puede aumentar la proporción del nivel de apo-rodopsina a nivel de rodopsina en comparación con la proporción en ausencia del agente (por ejemplo, antes de la administración de dicho agente). Un aumento en la proporción (o sea, un aumento estadística o biológicamente importante) de apo-rodopsina a rodopsina indica que está aumentado el porcentaje o número de células fotoreceptoras de los bastoncillos en las cuales está agotada la rodopsina y que está disminuido el número o porcentaje de células fotoreceptoras de los bastoncillos que están adaptadas a la oscuridad. Se puede determinar la proporción de apo-rodopsina a rodopsina durante el curso del tratamiento para vigilar el efecto del agente.

En estudios con modelos animales se puede determinar o caracterizar la capacidad del compuesto para prevenir, demorar o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo. Se puede determinar el nivel de rodopsina y la proporción de apo-rodopsina a rodopsina antes de la administración (el cual se puede llamar un primer nivel o una primera proporción respectivamente) del agente y, luego, después

197

de la administración de una primera o cualquier dosis subsiguiente del agente (que se puede llamar un segundo nivel o una segunda proporción respectivamente) a fin de 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. Se puede establecer el nivel de rodopsina en células receptoras de los bastoncillos, de acuerdo con métodos realizados en el arte y proporcionados aquí (ver, por ejemplo, Yan y otros, *J. Biol. Chem.* 279:48189-96 (2004).

Un sujeto que requiere de tal tratamiento puede ser una persona o un primate no humano u otro animal (o sea, uso veterinario) quien ha desarrollado síntomas de enfermedad o trastorno oftálmico o quien está riesgo de contraer tal enfermedad o trastorno. Ejemplos de primates no humanos u otros animales incluyen pero no están limitados a animales de cría, mascotas y animales de zoológico (por ejemplo, caballos, vacas, búfalos, llamas, cabras, conejos, gatos, perros, chimpancés, orangutanes, gorilas, monos, elefantes, osos, felinos grandes, etc.)

Se proporciona también aquí métodos para inhibir (reducir, retardar, prevenir) la degeneración y mejorar la supervivencia de las células neuronales de la retina (o prolongar la viabilidad celular), los cuales comprenden administrar a un sujeto una composición que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto enlazado con azufre descrito detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene cualesquiera de las estructuras indicadas en la Fórmula (I) y sus sub-estructuras, y los

198

compuestos específicos enlazados con azufre descritos aquí. Las células neuronales de la retina incluyen células fotoreceptoras, células bipolares, células horizontales, células ganglionares y células amacrinas. En otra forma, se proporciona métodos para mejorar la supervivencia o inhibir la degeneración de una célula madura de la retina, tal como una célula epitelial del pigmento de la retina o una célula glial de Müller. En otras formas, se proporciona un método para prevenir o inhibir la degeneración fotoreceptora en el ojo de un sujeto. Un método que previene o inhibe la degeneración fotoreceptora puede incluir un método para restaurar la función fotoreceptora en el ojo de un sujeto. Tal método comprende administrar al sujeto una composición que comprende un compuesto enlazado con azufre, tal como se describió aquí, y un vehículo farmacéuticamente aceptable (o sea, excipiente o vehículo). En forma más específica, estos métodos comprenden administrar a un sujeto un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto enlazado con azufre descrito aquí, incluyendo un compuesto que tiene cualesquiera de las estructuras indicadas en la Fórmula (I) o sus sub-estructuras descritas aquí. Sin querer ceñirse a ninguna teoría, los compuestos descritos aquí pueden inhibir una etapa de isomerización del ciclo retinoide (o sea, ciclo visual) y/o pueden retardar el flujo de cromóforo en un ciclo retinoide del ojo.

La enfermedad oftálmica puede ser el resultado, por lo menos parcialmente, de la acumulación de pigmento(s) lipofuscina y/o de la acumulación de N-retinilideno-N-retiniletanolamina (A2E) en el

199

ojo. Por lo tanto, en ciertas formas, se proporciona métodos para inhibir o prevenir la acumulación de pigmento(s) lipofuscina y/o A2E en el ojo del sujeto. Estos métodos comprenden administrar al sujeto una composición que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto enlazado con azufre, tal como se describió detalladamente aquí, incluyendo un compuesto que tiene la estructura indicada en la Fórmula (I) o sus sub-estructuras.

Se puede administrar un compuesto enlazado con azufre a un sujeto quien presenta exceso de un retinoide en el ojo (por ejemplo, un exceso de 11-cis-retinol u 11-cis-retinal), un exceso de productos residuales de retinoide o intermedios en la recirculación de total-trans-retinal, etc. Los métodos descritos aquí y practicados en el arte pueden ser utilizados para determinar si está alterado el nivel de uno o más retinoides endógenos en un sujeto (aumentado o disminuir en una forma estadística o biológicamente importante) durante o después de la administración de cualesquiera de los compuestos descritos aquí. La rodopsina, que está constituida por la proteína opsina y retinal (una forma de vitamina A), está situada en la membrana de la célula fotoreceptora en la retina del ojo y cataliza solamente a la etapa sensible a la luz en la visión. El cromóforo 11-cis-retinal descansa en un receptáculo de la proteína y es isomerizado a total-trans-retinal cuando se absorbe la luz. La isomerización de retinal conduce a un cambio en la forma de rodopsina, lo cual activa una serie de reacciones que dan lugar a un impulso nervioso que es trasmitido al cerebro por el nervio

200

óptico.

Los métodos los niveles de retinoide endógeno en el ojo de un vertebrado y un exceso o deficiencia de tales retinoides se describen, por ejemplo, en la Publicación de Patente de Solicitud Norteamericana No. 2005/0159662 (cuya descripción de incorpora aquí íntegramente a modo de referencia). Otros métodos para determinar los niveles de retinoide endógeno en un sujeto, los cuales son útiles para determinar si tales niveles están por encima de la escala normal, incluyen por ejemplo análisis mediante cromatografía líquida de alta presión de los retinoides en una muestra biológica de un sujeto. Por ejemplo, se puede determinar los niveles de retinoide en una muestra biológica que es una muestra de sangre (la cual incluye suero o plasma) de un sujeto. Una muestra biológica puede incluir también fluido vítreo, humor acuoso, fluido intraocular, fluido subretinal o lágrimas.

Por ejemplo, se puede obtener una muestra de sangre a partir de un sujeto y los diferentes compuestos retinoides y sus niveles pueden ser separados y analizados mediante cromatografía líquida de alta presión en fase normal (por ejemplo, con un cromatógrafo HP1100 y un aparato Beckman, Ultrasphere-Si, columna de 4,6 mm x 250 mm, utilizando 10% de acetato etílico/90% de hexano a un régimen de flujo de 1,4 ml/minuto). Los retinoides pueden ser detectados, por ejemplo, a 325 nm utilizando un detector con disposición de diodo y software HP Chemstation A.03.03. Se puede determinar un exceso de retinoides, por ejemplo, mediante comparación del perfil de los mismos (o sea, cualitativo, por

201

ejemplo identidad de compuestos específicos; y cuantitativo, por ejemplo el nivel de cada compuesto específico) en la muestra, con una muestra tomada de un sujeto normal. Los expertos en el arte quienes están familiarizado con tales pruebas y técnicas, comprenderán que se incluye controles apropiados.

Tal como se emplea aquí, los niveles aumentados o excesivos de retinoide endógeno, tal como 11-cis-retinol u 11-cis-retinal, se refieren a niveles de retinoide endógeno superiores a los encontrados en un ojo saludable de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto enlazado con azufre reduce o elimina el requerimiento de retinoide endógeno. En ciertas formas, el nivel de retinoide endógeno puede ser comparado antes o después de administrar a un sujeto una o más dosis de un compuesto enlazado con azufre, para determinar el efecto del mismo sobre el nivel de los retinoides endógenos en el sujeto.

En otra forma, los métodos descritos aquí para el tratamiento de enfermedad o trastorno oftálmico, para inhibir la neovascularización y para reducir la isquemia en la retina, comprenden administrar por lo menos uno de los compuestos enlazados con azufre descritos aquí, logrando así una disminución en la demanda metabólica, lo cual incluye efectuar una reducción en el consumo de ATP y en el consumo de oxígeno en las células fotoreceptoras de los bastoncillos. Como se describió aquí, el consumo de ATP y oxígeno en una célula fotoreceptora de bastoncillo adaptada a la oscuridad, es mayor que en las células fotoreceptoras de bastoncillos que están adaptadas a la luz o

202

tienen rodopsina agotada; así, el uso de los compuestos en los métodos descritos aquí puede reducir el consumo de ATP en las células fotoreceptoras de los bastoncillos que presentan prevención, inhibición o demora en la adaptación a la oscuridad, en comparación con células fotoreceptoras de bastoncillos que están adaptadas a la oscuridad (tales como las células antes de la administración o contacto con el compuesto o células que jamás han sido expuestas a este último).

Los métodos descritos aquí que pueden prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reducen por lo tanto la hipoxia (o sea reducen en una forma estadística o biológicamente importante) en la retina. Por ejemplo, se puede determinar el nivel de hipoxia (un primer nivel) antes de iniciar el régimen de tratamiento, o sea, antes de la primera dosis del compuesto (o una composición que contiene al mismo, tal como se describió aquí). Se puede determinar el nivel de hipoxia (por ejemplo, un segundo nivel) después de la primera dosis y/o después de una segunda dosis o dosis subsiguientes para vigilar y caracterizar la hipoxia durante todo el régimen de tratamiento. Una disminución (reducción) en el segundo nivel (o cualquier nivel subsiguiente) de hipoxia, en comparación con el nivel de hipoxia antes de la administración inicial, indica que el compuesto y el tratamiento previenen la adaptación a la oscuridad de las células receptoras y pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos. Se puede determinar el consumo de oxígeno, oxigenación de la retina y/o hipoxia en la retina,

mediante el uso de métodos prácticos en el arte. Por ejemplo, la oxigenación de la retina puede ser determinada midiendo la fluorescencia de las flavoproteínas en la retina (ver, por ejemplo Patente Norteamericana No. 4.569.354). Otro método ejemplar es la oximetría de la retina que mide la saturación de oxígeno en la sangre de los vasos grandes de la retina cerca del disco óptico. Tales métodos pueden ser utilizados para identificar y determinar el grado de hipoxia de la retina antes de que se puedan detectar cambios en la arquitectura de los vasos de la retina.

Una muestra biológica puede ser una muestra de sangre (a partir de la cual se puede preparar suero o plasma), muestra de biopsia, fluidos corporales (por ejemplo, fluido vítreo, humor acuoso, fluido intraocular, fluido subretinal o lágrimas), explante de tejido, cultivo de órgano o cualquier otra preparación de tejido o células de un sujeto, o una fuente biológica. Una muestra puede ser referida adicionalmente como una preparación de tejido o células, en la cual se ha alterado la integridad morfológica o el estado físico, por ejemplo, mediante disección, disociación, solubilización, fraccionamiento, homogeneización, extracción bioquímica o química, pulverización, liofilización, procesamiento con sonido, o cualquier otro medio para procesar una muestra tomada de un sujeto o fuente biológica. El sujeto o fuente biológica puede ser una persona o animal, un cultivo celular primario (por ejemplo, un cultivo celular de la retina) o línea celular adaptada al cultivo, incluyendo pero sin limitarse a líneas celulares genéticamente

207

construidas que pueden contener secuencias de ácido nucleico recombinantes episomales o cromosómicamente integradas, líneas celulares inmortalizadas o inmortalizables, líneas celulares híbridas de células somáticas, líneas celulares diferenciadas o diferenciables, líneas celulares transformadas, etc. Las células maduras de la retina, incluyendo células neuronales de la retina, células epiteliales del pigmento de la retina y células gliales Müller, pueden estar presentes o pueden ser aisladas a partir de una muestra biológica tal como se describió aquí. Por ejemplo, la célula madura de la retina puede ser obtenida a partir de un cultivo celular primario o a largo plazo, o puede estar presente o puede ser aislado a partir de una muestra biológica obtenida de un sujeto (persona o animal).

Células de la Retina

La retina es una capa delgada de tejido nervioso situada entre el cuerpo vítreo y la coroides del ojo. Las partes principales de la retina son la fóvea, la mácula y el disco óptico. La retina es más gruesa cerca de las secciones posteriores y se vuelve más delgada cerca de la periferia. La mácula está situada en la retina posterior y contiene a la fóvea y a la foveola. La foveola contiene al área de máxima densidad del cono y, así, imparte la más alta agudeza visual en la retina. La foveola está contenida dentro de la fóvea, la cual está contenida dentro de la mácula. La porción periférica de la retina aumenta el campo de la visión. La retina periférica se extiende anterior al cuerpo ciliar y se divide en cuatro

205

regiones: la periferia cercana (más posterior), la periferia media, la periferia lejana y ora serrata (más anterior). La ora serrata denota la terminación de la retina.

El término neurona (o célula nerviosa) tal como se comprende en el arte y se emplea aquí, denota una célula que se origina en los precursores de la célula neuroepitelial. Las neuronas maduras (o sea, células completamente diferenciadas) presentan varios marcadores antigénicos específicos. Las neuronas pueden ser clasificadas funcionalmente en tres grupos: (1) neuronas aferentes (o neuronas sensoriales) que trasmiten información al cerebro para la percepción conciente y la coordinación motriz; (2) neuronas motoras que trasmiten comandos a los músculos y glándulas; y (3) inter-neuronas que son responsables por los circuitos locales; y (4) inter-neuronas de proyección que retrasmiten la información desde una a otra región del cerebro y por lo tanto tienen axones largos. Las inter-neuronas procesan la información dentro de sub-regiones específicas del cerebro y tienen axones relativamente cortos. Una neurona tiene típicamente cuatro regiones definidas: el cuerpo celular (o soma); un axon; dentritos; y terminales presinápticos. Los dendritos sirven como la entrada primaria de información desde otras células neurales. El axon lleva las señales eléctricas que son iniciadas en el cuerpo de la célula, hacia otras neuronas o hacia órganos efectores. En los terminales pre-sinápticos, la neurona trasmite información a otra célula (la célula post-sináptica), la cual puede ser otra neurona, una célula muscular o una célula secretoria.

206

La retina está constituida por varios tipos de células neuronales. Tal como se describió aquí, las células neuronales retinianas que pueden ser cultivadas in vitro mediante este método, incluyen células fotoreceptoras, células ganglionares e inter-neuronas tales como células bipolares, células horizontales y células amacrinas. Los fotoreceptores son células neurales especiales reactivas a la luz y comprenden dos clases principales: bastoncillos y conos. Los bastoncillos están implicados en la visión escotópica o con luz amortiguada, mientras que la visión fotópica o con luz brillante se origina en los conos. Muchas enfermedades autodegenerativas, tal como degeneración macular relacionada con la edad, que provocan ceguera, afectan a los fotoreceptores.

Extendidas desde sus cuerpos celulares, los fotoreceptores tienen dos regiones morfológicamente distintas o sea los segmentos interno y externo. El segmento externo descansa más alejado del cuerpo de la célula fotoreceptora y contiene discos que convierten en impulsos eléctricos a la energía de la luz de entrada (fototransducción). El segmento externo está unido al segmento interno con un cilio muy pequeño y frágil. El tamaño y forma de los segmentos externos pueden variar entre bastoncillos y conos y dependen de la posición dentro de la retina. Ver Hogan, "Retina" en *Histology of the Human Eye: an Atlas and Text Book* (Hogan y otros (eds). WB Saunders, Filadelfia, PA (1971)); *Eye and Orbit,* octava edición, Bron y otros, (Chapman and Hall, 1997).

Las células ganglionares son neuronas de salida que conducen

207

información desde las inter-neuronas retinianas (incluyendo células bipolares, células horizontales y células amacrinas) hacia el cerebro. Se denomina a las células bipolares de acuerdo con su morfología y reciben entrada desde los fotoreceptores, conectan con las células amacrinas y envían la salida radialmente hacia las células ganglionares. Las células amacrinas tienen procesos paralelos al plano de la retina y tienen típicamente una salida inhibitoria hacia las células ganglionares. Se subclasifica frecuentemente a las células amacrinas por neurotrasmisor o neuromodulador o péptido (tal como calretinina o calbindina) e interactúan entre si, con las células bipolares y con los fotoreceptores. Las células bipolares son inter-neuronas retinianas que se denominan de acuerdo con su morfología; las células bipolares reciben entrada desde los fotoreceptores y envían esa entrada hacia las células ganglionares. Las células horizontales modulan y transforman la información visual desde un gran número de fotoreceptores y tienen integración horizontal (mientras que las células bipolares retrasmiten información radialmente a través de la retina).

Otras células retinianas que pueden estar presentes en los cultivos de tales células descritos aquí, incluyen células gliales tales como las células gliales de Müller y las células epiteliales del pigmento de la retina. Las células gliales rodean a los cuerpos y axones de las células nerviosas. Las células gliales no llevan impulsos eléctricos pero contribuyen a mantener la función normal del cerebro. La glia de Müller, el tipo predominante de célula glial dentro de la retina,

proporciona soporte estructural a la retina y está implicada en el metabolismo retiniano (por ejemplo, contribuye a la regulación de las concentraciones iónicas, degradación de los neurotrasmisores y remueven ciertos metabolitos (ver, por ejemplo, Kljavin y otros, *J. Neurosci.* 11:2985 (1991)). Las fibras de Müller (conocidas también como fibras de la retina) son células neurogliales sustentaculares de la retina, las cuales corren a través de todo el espesor de esta última desde la membrana límite interna hasta las bases de los bastoncillos y conos donde forman una hilera de complejos de conexión.

Las células epiteliales del pigmento retiniano forman la capa más externa de la retina, separada de la coroides enriquecida con vasos sanguíneos mediante la membrana de Bruch. Las células epiteliales del pigmento retiniano son un tipo de célula epitelial fagocítica, con algunas funciones que son similares al macrófago, que descansa inmediatamente por debajo de los fotoreceptores de la retina. La superficie dorsal de la célula epitelial del pigmento de la retina está estrechamente yuxtapuesta a los extremos de los bastoncillos y conforme los discos son desprendidos desde el segmento externo del bastoncillo, son absorbidos y digeridos por las células epiteliales del pigmento de la retina. Ocurre un proceso similar con el disco de los conos. Las células epiteliales del pigmento de la retina también producen, almacenan y transportan una variedad de factores que contribuyen a la función normal y supervivencia de los fotoreceptores. Otra función de las células epiteliales del pigmento retiniano es reciclar a la vitamina A

conforme se mueve entre los fotoreceptores y dichas células epiteliales durante la adaptación a la luz y a la oscuridad en el proceso conocido como ciclo visual.

Se describe aquí un ejemplo de sistema de cultivo celular in vitro a largo plazo, el cual permite y fomenta la supervivencia en el cultivo de células retinianas maduras, incluyendo neuronas retinianas, durante por lo menos 2-4 semanas, más de dos meses o un período tan largo como seis meses. El sistema de cultivo celular puede ser utilizado para identificar y caracterizar a los compuestos enlazados con azufre que son útiles en los métodos descritos aquí para tratar y/o prevenir una enfermedad o trastorno oftálmico o para prevenir o inhibir la acumulación de lipofuscina(s) y/o A2E en el ojo. Las células retinianas son aisladas a partir de tejido no embriónico y no tumorígeno y no han sido inmortalizadas por cualquier método tal como, por ejemplo, transformación o infección con un virus oncogénico. El sistema de cultivo celular comprende todos los tipos principales de células neuronales retinianas (fotoreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrinas y células ganglionares) y pueden incluir también otras células retinianas maduras tales como células epiteliales del pigmento de la retina y células gliales de Müller.

Por ejemplo, se puede obtener una muestra de sangre de un sujeto y se puede separar diferentes compuestos retinoide y niveles de uno o más de tales compuestos para ser analizados mediante cromatografía líquida de alta presión en fase normal (por ejemplo, con un cromatógrafo HP1100 HPLC y un aparato

210

Beckman, Ultrasphere-Si, columna 4,6 mm x 250 mm, utilizando 10% de acetato etílico/90% de hexano a un régimen de flujo de 1,4 ml/minuto. Los retinoides pueden ser detectados, por ejemplo, mediante detección a 325 nm utilizando un detector con disposición de diodo y software HP Chemstation A.03.03. Se puede determinar un exceso de retinoides, por ejemplo, mediante comparación del perfil de los mismos (o sea, cualitativo, por ejemplo identidad de compuestos específicos; y cuantitativo, por ejemplo el nivel de cada compuesto específico) en la muestra, con una muestra tomada de un sujeto normal. Los expertos en el arte quienes están familiarizado con tales pruebas y técnicas, comprenderán que se incluye controles apropiados.

Tal como se emplea aquí, los niveles aumentados o excesivos de retinoide endógeno, tal como 11-cis-retinol u 11-cis-retinal, se refieren a niveles de retinoide endógeno superiores a los encontrados en un ojo saludable de un vertebrado joven de la misma especie. La administración de un compuesto enlazado con azufre reduce o elimina el requerimiento de retinoide endógeno.

Métodos In Vivo e In Vitro para Determinar la Efectividad Terapéutica de los Compuestos

En una forma, se proporciona métodos para utilizar a los compuestos descritos aquí a fin de mejorar o prolongar la supervivencia de las células retinianas, incluyendo la supervivencia de las células neuronales retinianas y la supervivencia de las células epiteliales del pigmento retiniano. Se proporciona también aquí métodos para inhibir o prevenir la degeneración de una célula retiniana, incluyendo una célula

217

neuronal retiniana (por ejemplo, una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal, una célula bipolar y una célula ganglionar) y otras células retinianas tales como células epiteliales del pigmento de la retina y células Müller, utilizando a los compuestos descritos aquí. Tales métodos comprenden, en ciertas formas, la administración de un compuesto enlazado con azufre tal como se describió aquí. Tal compuesto es útil para mejorar la supervivencia de la célula retiniana, incluyendo la supervivencia de las células fotoreceptoras y la supervivencia de las células epiteliales del pigmento de la retina, inhibir o retardar la degeneración de una célula retiniana y aumentar así la viabilidad de esta última, lo cual puede dar como resultado el retardo o interrupción del avance de la enfermedad o trastorno oftálmico o lesión de la retina, lo cual se describió aquí.

Se puede determinar el efecto de un compuesto enlazado con azufre sobre la supervivencia de la célula retiniana (y/o la degeneración de la célula retiniana) mediante el uso de modelos de cultivos celular y otros métodos que se describen aquí y son practicados por los expertos en el arte. A modo de ejemplo pero no en forma limitativa, tales métodos y pruebas incluyen aquellos descritos en Oglivie y otros, *Exp. Neurol.* 161:657-856 (2000); Patente Norteamericana No. 6.406.840; WO 01/81551; WO 98/12303; Solicitud de Patente Norteamericana No. 2002/0009713; WO 00/40699; Patente Norteamericana No. 6.117.675; Patente Norteamericana NO. 5.736.516; WO 99/29279; WO 01/83714; WO 01/42784; Patente No. 6.183.735; Patente Norteamericana No.

212

6.090.624; WO 01/09327; Patente Norteamericana 5.641.750; Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2004/0147019; y Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2005/0059148.

Los compuestos descritos aquí que pueden ser útiles para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico (incluyendo una enfermedad o trastorno de la retina) pueden inhibir, bloquear, dañar o interferir en alguna forma con una o más etapas del ciclo visual (llamado también el ciclo retinoide tanto aquí como en el arte). Sin ceñirse a ninguna teoría en particular, un compuesto enlazado con azufre puede inhibir o bloquear una etapa de isomerización en el ciclo visual; por ejemplo, inhibiendo o bloqueando una actividad funcional de una isomerasa trans-cis del ciclo visual. Los compuestos descritos aquí pueden inhibir, directa o indirectamente, la isomerización de total-trans-retinol a 11-cis-retinol. Los compuestos pueden fijarse o en alguna forma interactuar e inhibir la actividad isomerasa de por lo menos una isomerasa de una célula retiniana. Cualesquiera de los compuestos descritos aquí pueden inhibir o reducir también directa o indirectamente la actividad de una isomerasa que está implicada en el ciclo visual. El compuesto puede bloquear o inhibir la capacidad de la isomerasa para fijarse a uno o más sustratos, incluyendo pero sin limitarse a un sustrato de total-trans-retinilo o total-trans-retinol. De otro modo, o adicionalmente, el compuesto puede fijarse al sitio o región catalítica de la isomerasa a fin de inhibir la capacidad de la enzima para catalizar la isomerización de por lo menos un

213

sustrato. Sobre la base de datos científicos disponibles hasta la fecha, se cree que por lo menos una isomerasa que cataliza la isomerización de un sustrato durante el ciclo visual, está situada en el citoplasma de las células epiteliales del pigmento de la retina. Como se vio aquí, todavía no se ha aclarado cada etapa, enzima, sustrato, intermedio y producto del ciclo visual. Si bien existe la hipótesis de que un péptido llamado RPE65, el cual ha sido encontrado en el citoplasma y membrana fijados en las células epiteliales del pigmento de la retina, tiene actividad isomerasa (y ha sido referido también en el arte como presentando actividad isomerohidrolasa) (ver, por ejemplo, Moiseyev y otros, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 102:12413-18 (2004); Chen y otros, *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 47:1177-84 (2006)), otros expertos en el arte creen que RPE65 actúa principalmente como un acompañante para ésteres total-trans-retinilo (ver, por ejemplo, Lamb y otros, *supra*).

Se describen aquí métodos ejemplares y son practicados por los expertos en el arte para determinar el nivel de actividad enzimática de una isomerasa del ciclo visual, en presencia cualesquiera de los compuestos descritos aquí. Un compuesto que disminuye la actividad de isomerasa puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico. Así, se proporciona métodos para detectar la inhibición de la actividad de isomerasa, los cuales comprenden el contacto (o sea, mezcla, combinación o alguna otra forma que permita la interacción del compuesto y de la isomerasa) de una muestra biológica que contiene a la isomerasa y un compuesto enlazado con azufre descrito aquí,

214

determinando luego el nivel de actividad enzimática de la isomerasa. Un experto en el arte apreciará que, como un control, se puede determinar el nivel de la 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 se compara con el nivel de actividad en presencia del compuesto. Una disminución en el nivel de la actividad de isomerasa en presencia del compuesto, en comparación con el nivel de la actividad de isomerasa en ausencia del compuesto, indica que el mismo puede ser útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, tal como degeneración macular relacionada con la edad o enfermedad de Stargardt. Una disminución en el nivel de actividad isomerasa en presencia del compuesto, en comparación con el nivel de actividad isomerasa en ausencia el compuesto, indica que el mismo puede ser útil también en los métodos descritos aquí para inhibir o prevenir la adaptación a la oscuridad, inhibir la neovascularización y reducir la hipoxia y, así, es útil para tratar una enfermedad o trastorno oftálmico, por ejemplo, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia.

Se puede determinar la capacidad de un compuesto enlazado con azufre, descrito aquí, para inhibir o prevenir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, mediante la inhibición de la regeneración de rodopsina, utilizando pruebas in vitro y/o modelos de animales in vivo. A modo de ejemplo, se puede determinar la inhibición de la

215

regeneración en un modelo de ratón e el cual se induce químicamente una condición similar a la diabetes, o en un modelo de ratón diabético (ver, por ejemplo, Phipps y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 47:3187-94 (2006); Ramsey y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 47:5116-24 (2006)). Se puede determinar el nivel de rodopsina (un primer nivel) (por ejemplo, en forma espectrofotométrica) en la retina de animales antes de la administración del agente y se compara con el nivel (un segundo nivel) de rodopsina, medido en la retina de animales después de la administración del agente. Una disminución en el segundo nivel de rodopsina comparado con el primer nivel de rodopsina indica que el agente inhibe la regeneración de rodopsina. Los expertos en el arte pueden determinar y realizar los controles y diseño de estudio apropiados para determinar si la regeneración de rodopsina es inhibida en una forma estadística o biológicamente importante.

Se puede realizar los métodos y técnicas para determinar o caracterizar el efecto de cualesquiera de los compuestos descritos aquí, sobre la adaptación a la oscuridad y regeneración de rodopsina en células fotoreceptoras de bastoncillos en un mamífero, incluyendo una persona, de acuerdo con los métodos descritos aquí y practicados en el arte. Por ejemplo, se puede determinar la detección de un estímulo visual después de la exposición a la luz (o sea, fotoblanqueado) versus tiempo en la oscuridad, antes de la administración de la primea dosis el compuesto y un tiempo después de la primera dosis y/o cualquier dosis subsiguiente. Un segundo método para determinar

la prevención o inhibición de la adaptación a la oscuridad por las células receptoras de los bastoncillos, incluye la medición de la amplitud de por lo menos, por lo menos dos, por lo menos tres o más componentes del electroretinograma los cuales incluyen, por ejemplo, la onda a y la onda b. Ver, por ejemplo, Lamb y otros, *supra;* Asi y otros, *Documents Ophthalmologica* 79;125-39 (1992).

La inhibición de la regeneración de rodopsina por un compuesto enlazado con azufre descrito aquí, comprende la reducción del nivel del cromóforo, 11-cis-retinal, que se produce y está presente en la célula epitelial del pigmento de la retina y, en consecuencia, la reducción del nivel de 11-cis-retinal que está presente en la célula fotoreceptora. Así, el compuesto, cuando se le permite entrar en contacto con la retina bajo condiciones apropiadas y durante un tiempo suficiente para evitar la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora del bastoncillo y para inhibir la regeneración de rodopsina en la célula fotoreceptora del bastoncillo, da lugar a una reducción en el nivel de 11-cis-retinal en una célula fotoreceptora del bastoncillo (o sea, una reducción estadística o biológicamente importante). En otras palabras, el nivel de 11-cis retinal en una célula fotoreceptora de bastoncillo es mayor antes de la administración del compuesto, cuando se compara con el nivel de 11-cis-retinal en la célula fotoreceptora después de la primera y/o cualquier administración subsiguiente de dicho compuesto. Se puede determinar un primer nivel de 11-cis-retinal antes de la administración del compuesto y se puede determinar un segundo

212

nivel de 11-cis-retinal después de la administración de una primera dosis o cualquier dosis subsiguiente, para vigilar el efecto del compuesto. Una disminución en el segundo nivel comparado con el primer nivel indica que el compuesto inhibe la regeneración de rodopsina y, así, inhibe o evita la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos.

Un método ejemplar para determinar o caracterizar la capacidad de un compuesto enlazado con azufre para reducir la hipoxia retiniana, incluye la medición del nivel de oxigenación de la retina, por ejemplo, mediante Imágenes de Resonancia Magnética, para medir los cambios en la presión del oxígeno (ver, por ejemplo, Luan y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 47:330-28 (2006). Se dispone también de métodos, y se los practica rutinariamente en el arte, para determinar o caracterizar la capacidad de los compuestos descritos aquí para inhibir la degeneración de una célula retiniana (ver, por ejemplo, Wenzel y otros, *Prog. Retin. Eye Res.* 24:275-306(2005)).

Se puede utilizar modelos animales para caracterizar e identificar compuestos que pueden ser utilizados para tratar enfermedades y trastornos de la retina. Un modelo animal recientemente desarrollado que puede ser útil para evaluar los tratamientos de la degeneración macular, ha sido descrito por Ambati y otros (*Nat. Med.* 9:1390-97 (2003); Epub 19 de octubre de 2003). Este modelo animal es uno de solamente unos cuantos modelos animales ejemplares actualmente disponibles para evaluar un compuesto o cualquier molécula para uso en el tratamiento (incluyendo prevención), avance o desarrollo de una enfermedad o

trastorno de la retina. Para evaluar el efecto de un compuesto se puede utilizar modelos animales en los cuales el gen *ABCR* codifica a un transportador de cassette con fijación a ATP, situado en los bordes de los discos del segmento externo del fotoreceptor. Las mutaciones en el gen ABCR están asociados con la enfermedad de Stargardt y las mutaciones heterozigosas en ABCR han sido asociados con AMD. Por lo tanto, los animales han sido generados con pérdida parcial o total de la función ABCR y pueden ser utilizados para caracterizar a los compuestos enlazados con azufre descritos aquí (Ver, por ejemplo, Mata y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 42:1685-90 (2001); Weng y otros, *Cell* 98:13-23 (1999); Mata y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7154-49 (2000); US 2003/0032078; Patente Norteamericana 6.713.300). Otros modelos animales incluyen el uso de ratones transgénicos mutantes ELOVL4, para determinar la acumulación de lipofuscina, electrofisiología y degeneración de los fotoreceptores o prevención o inhibición de la misma (ver, por ejemplo, Karan y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:4164-69 (2005)).

Se puede determinar el efecto de cualesquiera de los compuestos descritos aquí en un modelo de animal con retinopatía diabética, tal como se describe en Luan y otros, o se puede determinar en un modelo de animal normal, cuando los animales han sido adaptados a la luz u oscuridad en presencia y ausencia de cualesquiera de los compuestos descritos aquí. Otro método ejemplar destinado a determinar la capacidad del agente para reducir la hipoxia retiniana, mide a esta última mediante

219

deposición de una sonda hidroxi (ver, por ejemplo, de Gooyer y otros (*Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 47:5537-60 (2006)). Tal técnica puede ser realizada en un modelo animal utilizando ratones inconscientes Rho/Rho (ver de Gooyer y otros, *supra*), en la cual se administra por lo menos un compuesto descrito aquí, a grupo o grupos de animales en presencia y ausencia de por lo menos un compuesto, o puede ser realizado en animales normales de tipo silvestre a los cuales se administra un compuesto descrito aquí, en presencia o ausencia de por lo menos un compuesto. Otros modelos animales incluyen modelos destinados a determinar la función fotoreceptora, tales como modelos de rata que miden potenciales oscilantes electroretinográficos (ERG) (ver, por ejemplo, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 47:5447-52 (2006); Akula y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 48:4351-59 (2007); Liu y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 47:2639-47 (2006); Dembinska y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 43:2481-90 (2002); Penn y otros, *Invest. Ophthalmol. Visc. Sci.* 45:1002-1008 (2004)).

Se puede realizar in vitro un método para determinar el efecto de un compuesto sobre la actividad isomerasa, tal como se describió aquí y en el arte (Stecher y otros, *J. Biol. Chem.* 274:8577-85 (1999); ver también Golczak y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:8162-67 (2005)). Las membranas microsomales del epitelio del pigmento retiniano aisladas a partir de un animal (tal como bovino, porcino, humano, por ejemplo) pueden servir como la fuente de isomerasa. Se puede determinar también la capacidad de los compuestos enlazados con azufre para inhibir

229

a la isomerasa, mediante una prueba de isomerasa murina in vivo. Se sabe que una exposición breve a luz intensa ("fotoblanqueado" del pigmento visual o simplemente "blanqueado") fotopolimeriza casi todo el 11-cis-retinal en la retina. Se puede utilizar la recuperación de 11-cis-retinal después del blanqueado para estimar la capacidad de isomerasa in vivo (ver, por ejemplo, Maeda y otros, *J. Neurochem.* 85:944-956 (2003); Van Hooser y otros, *J. Biol. Chem.* 277:19173-82, 2002). Se puede realizar el registro electroretinográfico (ERG) tal como se describió previamente (Haeseleer y otros, Nat. Neurosci. 7:1079-87 (2004); Sugitomo y otros, *J. Toxicol. Sci.* 22 Suplemento 2:315-25 (1997); Keating y otros, *Documenta Ophthalmologica* 100:77-92 (2000). Ver también Deigner y otros, *Science,* 244:968-971 (1989); Gollapalli y otros, *Biochim. Biophys. Acta* 1651:93-101 (2003); Parish y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95:14609-12 (1998); Rada y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:5928-33 (2004).

Los métodos de cultivo celular, tal como el método descrito aquí, son también útiles para determinar el efecto de un compuesto descrito aquí sobre la supervivencia de la célula neuronal retiniana. Se describe aquí ejemplos de modelos de cultivo celular y se los describe detalladamente en la Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2005-0059148 y Solicitud de Patente Norteamericana No. US2004-014719 (las cuales se incorporan aquí íntegramente a modo de referencia), las cuales son útiles para determinar la capacidad de un compuesto enlazado con azufre, tal como se describió aquí, para mejorar o prolongar la supervivencia de las células

221

neuronales, particularmente las células neuronales retinianas y de las células epiteliales del pigmento de la retina, e inhibir, prevenir o retardar la degeneración de un ojo, o la retina o células retinianas del mismo, o de las células epiteliales del pigmento de la retina; y tales compuestos son útiles para tratar enfermedades o trastornos oftálmicos.

El modelo de cultivo celular comprende un cultivo prolongado o a largo plazo de células retinianas maduras, incluyendo células neuronales retinianas (por ejemplo, células fotoreceptoras, células amacrinas, células ganglionares, células horizontales y células bipolares). El sistema de cultivo celular y los métodos para producir al mismo proporcionan un cultivo extendido de células fotoreceptoras. El sistema de cultivo celular puede comprender también células epiteliales del pigmento de la retina y células gliales de Müller.

El sistema de cultivo celular de la retina puede comprender también un tensor celular. La aplicación o presencia del tensor afecta a la naturaleza de las células retinianas maduras, incluyendo las células neuronales retinianas, in vitro, en una forma que es útiles para estudiar la patología que se observa en la enfermedad o trastorno de la retina. El modelo de cultivo celular proporciona un sistema de cultivo celular neuronal in vitro que será útil en la identificación y prueba biológica de un compuesto enlazado con azufre, el cual es apropiado para el tratamiento de enfermedades o trastornos neurológicos en general y para el tratamiento de enfermedades degenerativas de los ojos y cerebro en particular. La capacidad para mantener a las células

cultivadas in vitro procedentes del tejido maduro retiniano, durante un período prolongado, en presencia de un tensor permite estudiar las interacciones célula-célula, selección y análisis de compuestos y materiales neuroactivos, el uso de un sistema controlado de cultivo celular para CNS in vitro y el análisis de los efectos sobre células simples procedentes de una población consiste de células retinianas.

El sistema de cultivo celular y el modelo de tensor celular retiniano comprende células retinianas maduras cultivadas, neuronas retinianas y un tensor celular retiniano, que pueden ser utilizados para clasificar y caracterizar un compuesto enlazado con azufre y que tienen la capacidad de inducir o estimular la regeneración del tejido CNS que ha sido dañado por la enfermedad. El sistema de cultivo celular proporciona un cultivo de células retinianas maduras que es una mezcla de células neuronales retinianas maduras y células retinianas no neuronales. El sistema de cultivo celular comprende a todos los principales tipos de células neuronales retinianas (fotoreceptores, células bipolares, células horizontales, células amacrinas y células ganglionares) y puede incluir también otras células retinianas maduras tales como células epiteliales del pigmento de la retina y células gliales Müller. Mediante la incorporación de estos diferentes tipos de células en el sistema de cultivo in vitro, dicho sistema asemeja esencialmente un "organo artificial" que es más parecido al natural en el estado in vivo de la retina.

Se puede mantener durante un período prolongado, por ejemplo desde dos semanas hasta seis meses, la viabilidad de uno o más de

223

los tipos de células retinianas maduras que son aislada (recogidas) a partir del tejido de la retina y colocadas en placas para el cultivo de tejido. Se puede determinar la viabilidad de las células retinianas de acuerdo con los métodos descritos aquí y conocidos en el arte. Las células neuronales de la retina, similares a las células neuronales en general, no son células que se dividen activamente in vivo y por lo tanto la división celular de las células neuronales retinianas no podría ser necesariamente indicativa de viabilidad. Una ventaja del sistema de cultivo celular es la capacidad de cultivas células amacrinas, fotoreceptores y neuronas de proyección ganglionar asociadas y otras células retinianas maduras, durante períodos prolongados, proporcionando así la oportunidad de determinar la efectividad de un compuesto enlazado con azufre descrito aquí para el tratamiento de enfermedad de la retina.

La fuente biológica de las células retinianas o tejido de la retina puede ser un mamífero (por ejemplo, un humano, primate no humano, ungulado, roedor, canino, porcino, bovino y una fuente mamífera), aves u otros géneros. Se puede utilizar células retinianas que incluyen neuronas de la retina procedentes de primates no humanos post-natales, cerdos post-natales o pollos post-natal, pero el tejido retiniano adulto o post-natal puede ser apropiado solamente para uso en este sistema de cultivo de células retinianas.

En ciertos casos, el sistema de cultivo celular puede proporcionar una robusta supervivencia a largo plazo de células retinianas, sin la incorporación de células derivadas o aisladas

o purificadas a partir de tejido no retiniano. Tal sistema de cultivo celular comprende células aisladas solamente a partir de la retina del ojo y, así, está esencialmente libre de tipos de células de otras partes o regiones del ojo que están separadas de la retina, tales cómo el cuerpo ciliar, coroides y humor vítreo. Otros métodos de cultivo celular incluyen la adición de células no retinianas, tales como células del cuerpo ciliar y/o células vástago (que pueden ser o no células vástago retinianas) y/o células gliales purificadas adicionales.

Los sistemas de cultivo de células retinianas in vitro descritas aquí pueden servir como modelos retinianos fisiológicos que pueden ser utilizados para caracterizar aspectos de la fisiología de la retina. Este modelo retiniano fisiológicos puede ser utilizado también como un modelo más amplio de neurobiología general. Se puede incluir un tensor celular en el sistema de cultivo celular modelo. Un tensor celular, que se describe aquí como un tensor celular retiniano, afecta la viabilidad de uno o más de los diferentes tipos de célula retiniana, incluyendo tipos de células neuronales de la retina, en el sistema de cultivo celular. Un experto en el arte podría apreciar y comprender fácilmente que, tal como se describe aquí, el tiempo durante el cual una célula retiniana sobrevive en el sistema de cultivo celular está reducido o disminuido (vida útil disminuida) y/o que la célula retiniana presenta una disminución, inhibición o efecto adverso de una función biológica o bioquímica (por ejemplo metabolismo disminuido o anormal; inicio de apóptosis, etc.) en comparación con una célula

225

retiniana cultivada en un sistema celular de control apropiado (por ejemplo, el sistema de cultivo celular descrito aquí en ausencia del tensor celular). La viabilidad reducida de una célula retiniana puede ser indicada por la muerte de la misma; una alteración o cambio en la estructura o morfología celular; inducción y/o avance de la apóptosis; inicio, aumento y/o aceleración de la neurodegeneración de las células neuronales retinianas (o lesión de la célula neuronal).

Se describen aquí detalladamente métodos y técnicas para determinar la viabilidad celular y son conocidos por los expertos en el arte. Se puede utilizar estos métodos y técnicas para vigilar la salud y condición de las células retinianas en el sistema de cultivo celular y para determinar la capacidad que tienen los compuestos enlazados con azufre descritos aquí para alterar (preferiblemente aumentar, prolongar, mejorar) la viabilidad de la célula retiniana o de la célula epitelial del pigmento de la retina o supervivencia de la célula retiniana.

La adición de un tensor celular al sistema de cultivo de células es útil para determinar la capacidad de un compuesto enlazado con azufre para anular, inhibir, eliminar o disminuir el efecto del tensor. El sistema de cultivo celular retiniano puede incluir un tensor celular que es químico (por ejemplo, A2E, concentrado de humo de cigarrillo); biológico (por ejemplo, exposición a toxina; beta-amiloide; lipopolisacáridos); o no químico, tal como un tensor físico, tensor ambiental o una fuerza mecánica (por ejemplo, presión aumentada o exposición a la luz) (ver, por ejemplo, US 2005-0059148).

226

El sistema de modelo de tensor de la célula retiniana puede incluir también un tensor celular tal como, pero sin limitarse a un tensor que puede ser un factor de riesgo en una enfermedad o trastorno o que puede contribuir al desarrollo o avance de una enfermedad o trastorno, incluyendo pero sin limitarse a luz con longitudes de onda e intensidades variables; A2E, exposición a condensado de humo de cigarrillo; esfuerzo oxidante (por ejemplo, esfuerzo relacionado con la presencia o exposición a peróxido de hidrógeno; nitroprusido, Zn++ o Fe++); presión aumentada (por ejemplo, presión atmosférica o presión hidrostática), glutamato o agonista de glutamato (por ejemplo, N-metil-D-aspartato (NMDA); alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazola-4-propionato (AMPA); ácido cainico; ácido quiscualico; ácido iboténico; ácido quinolínico; aspartato; trans-1-aminociclopentil-1,3-dicarboxilato (ACPD)); ácidos amino (por ejemplo, aspartato, L-cisteína; beta-N-metilamina-L-alanina); metales pesados (tal como plomo); varias toxinas (por ejemplo, toxinas mitocondriales (por ejemplo, malonato, ácido 3-nitropropiónico; rotenona; cianuro); MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) que metaboliza a su metabolito activo tóxico MPP+ (1-metil-4-fenilpiridina)); 6-hidroxidopamina; alfa-sinucleina; activadores de proteína quinasa C (por ejemplo, acetato forbol miristato); estimulantes amino biogénicos (por ejemplo, metamfetamina, MDMA (3-4-metilenodioximetamfetamina)); o una combinación de uno o más tensores. Los tensores celulares retinianos útiles incluyen aquellos que imitan una enfermedad neurodegenerativa que afecta a cualesquiera una o más de las células retinianas maduras

descritas aquí. Un modelo de enfermedad crónica tiene particular importancia debido a que la mayor parte de las enfermedades neurodegenerativas son crónicas. Mediante el uso de este sistema de cultivo celular in vitro, se puede identificar a los eventos iniciales en los procesos de desarrollo de la enfermedad a largo plazo, debido a que se dispone de un período prolongado para el análisis celular.

Un tensor de las células de la retina puede alterar (o sea, aumento o disminución en una forma estadísticamente importante) la supervivencia e dichas células, incluyendo células neuronales retinianas y células epiteliales del pigmento de la retina, o mediante la alteración de la neurodegeneración de las células neuronales retinianas y/o células epiteliales del pigmento de la retina. Preferiblemente, un tensor de las células de la retina afecta perjudicialmente a una célula neuronal retiniana o célula epitelial del pigmento de la retina, de modo que disminuye o se ve perjudicialmente afectada la supervivencia de una célula neuronal retiniana o célula epitelial del pigmento de la retina (o sea, se disminuye el tiempo durante el cual las células son viables en presencia del tensor o se aumenta o mejora la neurodegeneración (o lesión celular de la neurona). El tensor puede afectar solamente a un tipo de célula retiniana en el cultivo de células de la retina o el tensor puede afectar a dos, tres, cuatro o más tipos de células diferentes. Por ejemplo, un tensor puede alterar la viabilidad o supervivencia de las células fotoreceptoras pero no afecta a todos los demás tipos principales de células (por ejemplo, células ganglionares, células amacrinas,

células horizontales, células bipolares, células epiteliales del pigmento de la retina y glia de Müller). Los tensores pueden acortar el tiempo de supervivencia de una célula retiniana (in vivo o in vitro), aumentar la rapidez o grado de neurodegeneración de una célula retiniana o afectar perjudicialmente en alguna otra forma la viabilidad, morfología o duración de la célula retiniana.

Se puede determinar el efecto de un tensor celular (en presencia y ausencia de un compuesto enlazado con azufre) sobre la viabilidad de las células retinianas en el sistema de cultivo celular, para uno o más de los diferentes tipos de célula retiniana. La determinación de la viabilidad celular puede incluir la evaluación de la estructura y/o una función de una célula retiniana, continuamente a intervalos durante un período o en un momento particular después de la preparación del cultivo de célula retiniana. Se puede examinar la viabilidad o supervivencia a largo plazo de uno o más tipos diferentes de célula retiniana o uno o más tipos diferentes de célula neuronal retiniana, de acuerdo con uno o más parámetros bioquímicos o biológicos que son indicativos de viabilidad reducida, tal como apóptosis o una disminución de una función metabólica, antes de la observación de una alteración morfológica o estructural. Un tensor celular químico, biológico o físico puede reducir la viabilidad de uno o mas de los tipos de célula retiniana presentes en el sistema de cultivo celular, cuando se agrega el tensor a dicho cultivo bajo las condiciones descritas aquí para mantener al cultivo celular a largo plazo. De otro modo, se puede ajustar una o más

220

condiciones de cultivo de modo que se pueda observar con mayor facilidad el efecto del tensor sobre las células de la retina. Por ejemplo, se puede reducir o eliminar la concentración o porcentaje de suero de feto de bovino en el cultivo celular, cuando se expone a las células a un tensor celular particular (ver, por ejemplo, US2005-0059148). De otro modo, las células de la retina cultivadas en medios que contienen suero a una concentración particular para el mantenimiento de las mismas, pueden ser expuestas bruscamente a medios que no contienen ningún nivel de suero.

El cultivo de células de la retina puede ser expuesto a un tensor celular durante un período que está determinado para reducir la viabilidad de uno o más tipos de células de la retina en el sistema de cultivo de las mismas. Las células pueden ser expuestas a un tensor celular inmediatamente después de colocar en platinas a las células retinianas, después de ser aisladas desde el tejido de la retina. De otro modo, el cultivo de células retinianas puede ser expuesto a un tensor una vez establecido el cultivo o en cualquier momento posterior. Cuando se incluye dos o más tensores celulares en el sistema de cultivo de células de retina, cada tensor puede ser agregado a dicho sistema de cultivo simultáneamente o durante el mismo período o puede ser preparado separadamente en diferentes momentos durante el mismo período o durante diferentes períodos mientras se cultiva al sistema de células retinianas. Se puede agregar un compuesto enlazado con azufre antes de exponer al cultivo de células retinianas a un tensor celular, simultáneamente con este

último o después de la exposición del cultivo de células retinianas al tensor.

Se puede identificar a los fotoreceptores utilizando anticuerpos que se fijan específicamente a las proteínas específica al fotoreceptor, tales como opsinas, periferinas, etc. Los fotoreceptores en el cultivo celular pueden ser identificados también como un subgrupo morfológico de células inmunocitoquímicamente radiactivadas mediante el uso de un marcador pan-neuronal o pueden ser identificadas morfológicamente en imágenes mejoradas de contraste de cultivos vivos. Los segmentos externos pueden ser detectados morfológicamente como anexos a los fotoreceptores.

Las células retinianas que incluyen fotoreceptores pueden ser detectadas también mediante análisis funcional. Por ejemplo, se puede utilizar métodos y técnicas electrofisiológicos para medir la respuesta de los fotoreceptores a la luz. Los fotoreceptores presentan cinética específica en una respuesta gradual a la luz. Se puede utilizar también colorantes sensibles al calcio para detectar respuestas graduales a la luz dentro de cultivos que contienen fotoreceptores activos. Para analizar compuestos inductores de esfuerzo o neuroterapéuticos potenciales, los cultivos de células de la retina pueden ser procesados para inmunocitoquímica y los fotoreceptores y/u otras células retinianas pueden ser contados manualmente o mediante software de computadora, utilizando fotomicroscopia y técnicas de imagen. También pueden ser útiles otras inmunopruebas conocidas en el arte (por ejemplo, ELISA, inmuno absorción con papel

secante, citometría de flujo) pueden ser útiles para identificar y caracterizar a las células retinianas y células neuronales de la retina, del sistema de modelo de cultivo celular descrito aquí.

Los modelos de esfuerzo de cultivo de células retinianas pueden ser útiles también para la identificación de los efectos directos e indirectos del agente farmacológico mediante el agente bioactivo de interés, tal como un compuesto enlazado con azufre descrito aquí. Por ejemplo, un agente bioactivo agregado al sistema de cultivo celular en presencia de uno o más tensores de las células retinianas, puede estimular un tipo de célula en una forma que aumenta o disminuye la supervivencia de otros tipos de células. Las interacciones célula/célula y las interacciones de la célula/componente extracelular pueden ser importantes para comprender los mecanismos de la enfermedad y función del medicamento. Por ejemplo, un tipo de célula neuronal puede secretar factores tróficos que afectan el crecimiento o supervivencia de otro tipo de célula neuronal (ver, por ejemplo, WO 99/29279).

En otra forma, se incorpora un compuesto enlazado con azufre en dos pruebas de clasificación que comprenden al sistema de modelo de esfuerzo de cultivo de células de la retina descrito aquí, para determinar si y/o hasta que nivel o grado el compuesto aumenta o prolonga la viabilidad (o sea, aumenta en una forma estadística o biológicamente importante) de varias células retinianas. Un experto en el arte podría apreciar y comprender fácilmente que, tal como se describió aquí, una célula retiniana

232

que presenta viabilidad aumentada significa que aumenta (duración aumentada) el tiempo de supervivencia de una célula retiniana en el sistema de cultivo celular y/o que la célula retiniana mantiene una función biológica o bioquímica (metabolismo normal y función de organela; ausencia de apóptosis; etc.), en comparación con una célula retiniana cultivada en un sistema apropiado de células de control (por ejemplo, el sistema de cultivo celular descrito aquí en ausencia del compuesto). La viabilidad aumentada de una célula retiniana puede ser indicada por muerte celular demorada o un número reducido de células muertas o muriendo; mantenimiento de la estructura y/o morfología; falta de inicio demorado de apóptosis; demora, inhibición, avance lento y/o anulación de la neurodegeneración de las células neuronales de la retina o demora o anulación o prevención de los efectos de lesión celular neuronal. Se describen detalladamente aquí y son conocidos por los expertos en el arte los métodos y técnicas para determinar la viabilidad de una célula retiniana y, por lo tanto, si la misma presenta viabilidad aumentada.

En ciertas formas, se ofrece un método para determinar si un compuesto enlazado con azufre mejora la supervivencia de las células fotoreceptoras. Un método comprende el contacto de un sistema de cultivo de células retinianas tal como se describió aquí, con un compuesto enlazado con azufre bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para permitir la interacción entre las células neuronales retinianas y el compuesto. Se puede medir la supervivencia mejorada (supervivencia prolongada) de acuerdo con métodos descritos aquí y conocidos en el arte, incluyendo la

detección de la expresión de rodopsina.

Se puede determinar mediante cualesquiera de los métodos conocidos por los expertos en el arte, la capacidad de un compuesto enlazado con azufre para aumentar la viabilidad de las células retinianas y/o para mejorar, fomentar o prolongar la supervivencia celular (o sea, extender el tiempo durante el cual son viables las células retinianas, incluyendo las células neuronales), y/o alterar, inhibir o impedir la degeneración como un resultado directo o indirecto del esfuerzo descrito aquí. Por ejemplo, se puede determinar los cambios en la morfología tanto en ausencia como en presencia del compuesto, mediante inspección visual tal como microscopia con luz, microscopia confocal u otros métodos de microscopia conocidos en el arte. Se puede determinar también la supervivencia de las células mediante, por ejemplo, conteo de células viables y no viables. Se puede utilizar técnicas inmunoquímicas o inmuno-histológicas (tal como teñido de células fijadas o citometría de flujo) para identificar y evaluar la estructura citoesquelética (por ejemplo, mediante el uso de anticuerpos específicos para las proteínas citoesqueléticas tales como proteína ácida fibrilar glial, fibronectina, actina, vimentina, tubulina, etc.) o para evaluar la expresión de marcadores celulares tal como se describió aquí. Se puede determinar también el efecto de un compuesto enlazado con azufre sobre la integridad celular, morfología y/o supervivencia, mediante la medición del estado de fosforilación de polipéptidos de las células neuronales, por ejemplo, polipéptidos citoesqueléticos (ver, por ejemplo, Sharma y otros, *J. Bio. Chem.*

224

274:9600-06 (1999); Li y otros, *J. Neurosci.* 20:6055-62 (2000)). Se puede determinar también la supervivencia celular o, de otro modo, la muerte celular de acuerdo con los métodos descritos aquí y conocidos en el arte para medir la apóptosis (por ejemplo, la fijación de anexin V, pruebas de fragmentación de ADN, activación de caspasa, análisis con marcador, por ejemplo, poli(ADP-ribosa)polimerasa (PARP), etc.).

En el ojo de vertebrado, por ejemplo un ojo de mamífero, la formación de A2E es un proceso dependiente de la luz y su acumulación conduce a cierto número de efectos negativos en el ojo. Estos incluyen desestabilización de las membranas del epitelio del pigmento de la retina, sensibilización de las células al daño por luz azul y degradación alterada de los fosfolípidos. Se demostró que los productos de la oxidación de A2E (y moléculas relacionadas con A2E) por oxígeno molecular (oxiranos) inducen daños a ADN en células epiteliales cultivadas del pigmento de la retina. Todos estos factores conducen a una disminución gradual de la agudeza visual y eventualmente a pérdida de la visión. Si fuese posible reducir la formación de retinales durante los procesos de la visión, esta reducción podría conducir a cantidades disminuidas de A2E en el ojo. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, la acumulación disminuida de A2E puede reducir o demorar los procesos degenerativos en las células epiteliales del pigmento de la retina y, por lo tanto, retardar o prevenir la pérdida de la visión en la degeneración macular seca relacionada con la edad y enfermedad de Stargardt.

En otra forma, se proporciona métodos para tratar y/o

235

prevenir enfermedades y trastornos degenerativos, incluyendo enfermedades neurodegenerativas de la retina y enfermedades oftálmicas, así como enfermedades y trastornos de la retina descritos aquí. Un sujeto que requiere de tal tratamiento puede ser una persona o primate no humano u otro animal que ha desarrollado síntomas de una enfermedad degenerativa de la retina o quien está a riesgo de desarrollar una enfermedad degenerativa de la retina. Tal como se describió aquí, se proporciona un método para tratar (el cual incluye prevenir o realizar la profilaxis) una enfermedad o trastorno oftálmico administrando a un sujeto una composición que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto enlazado con azufre (por ejemplo, un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I) y sus sub-estructuras). Tal como se describió aquí, se proporciona un método para mejorar la supervivencia de células neuronales tales como células neuronales de la retina, incluyendo células fotoreceptoras, y/o inhibiendo la degeneración de las células neuronales de la retina mediante la administración de las composiciones farmacéuticas descritas aquí, las cuales comprenden un compuesto enlazado con azufre.

La supervivencia mejorada (o supervivencia prolongada o extendida) de uno o mas tipos de células retinianas en presencia de un compuesto enlazado con azufre, indica que dicho compuesto puede ser un agente efectivo para el tratamiento de una enfermedad degenerativa, particularmente una enfermedad o trastorno de la retina e incluyendo una enfermedad o trastorno neurodegenerativo de la retina. Se pueden determinar la

supervivencia celular y supervivencia celular mejorada, de acuerdo con métodos descritos aquí y conocidos por los expertos en el arte que incluyen pruebas de viabilidad y pruebas para detectar la expresión de proteínas marcadoras de las células retinianas. Para determinar la supervivencia mejorada de las células fotoreceptoras, se puede detectar opsinas, por ejemplo, que incluyen a la rodopsina que es expresada por los bastoncillos.

En otra forma, el sujeto está siendo tratado por enfermedad de Stargardt o degeneración macular de Stardgardt. En la enfermedad de Stargardt, que está asociada con mutaciones en el transportador ABCA4 (llamado también ABCR), se ha propuesto que la acumulación de de total-trans-retinal es responsable por la formación de un pigmento lipofuscina, A2E, que es tóxico hacia las células retinianas y causa degeneración de la retina y por lo tanto pérdida de la visión.

En todavía otra forma, el sujeto está siendo tratado por degeneración macular relacionada con la edad. En varias formas, la degeneración macular relacionada con la edad puede ser húmeda o seca. En la degeneración macular relacionada con la edad, la pérdida de la visión tiene lugar principalmente cuando las complicaciones en las etapas finales de la enfermedad causan ya sea el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos bajo la mácula o atrofias de esta última. Sin pretender ceñirse a ninguna teoría, se ha propuesto que la acumulación de total-trans-retinal es responsable por la formación de un pigmento lipofuscina, N-retinilideno-N-retiniletanol amina (A2E) y moléculas relacionadas

237

con A2E, las cuales son tóxicas para las células epiteliales del pigmento de la retina y para las células retinianas, causando degeneración de la retina y por lo tanto pérdida de la visión.

Una enfermedad o trastorno neurodegenerativo de la retina para el cual se puede utilizar los compuestos y métodos descritos aquí, a fin de tratar, curar, prevenir, mejorar los síntomas o retardar, inhibir o detener el avance, es una enfermedad o trastorno que conduce a o se caracteriza por la pérdida de células neuronales de la retina que es la causa del deterioro visual. Tal enfermedad o trastorno incluye pero no está limitado a degeneración macular relacionada con la edad (incluyendo las formas seca y húmeda de la degeneración macular) y distrofia macular de Stargardt.

Una degeneración macular relacionada con la edad, tal como se describió aquí, es un trastorno que afecta a la mácula (región central de la retina) y da como resultado la declinación y pérdida de la visión central. La degeneración macular relacionada con la edad ocurre típicamente en personas de más de 55 años de edad. La etiología de la degeneración macular relacionada con la edad puede incluir tanto influencias ambientales como componentes genéticos (ver, por ejemplo Lyengar y otros, *Am. J. Hum. Genet.* 74:2039 (2004) (Epub 19 de diciembre de 2003); Kenealy y otros, *Mol. Vis.* 10:57-61 (2004); Gorin y otros, *Mol. Vis.* 5:29 (1999)). En casos más raros, la degeneración macular tiene lugar en personas más jóvenes, incluyendo niños e infantes y, generalmente, estos trastornos tienen su origen en una mutación genética. Los tipos de

degeneración macular juvenil incluyen enfermedad de Stargardt (ver, por ejemplo, Glazer y otros (*Ophthalmol. Clin. North. Am.* 15:93-100, viii (2002); Weng y otros, *Cell* 98:13-23 (1999)); distrofia de la retina en panal de miel de Doyne (ver, por ejemplo, Kermani y otros, *Hum. Genet.* 104:77-82 (1999)); distrofia del fondo de ojo de Sorsby, Malattia Levintinese, fundus flavimaculatus y distrofia macular hemorrágica dominante autosomal (ver también Seddon y otros, *Ophthalmology* 108:2060-67 (2001); Yates y otros, *J. Med. Genet.* 37:83-7 (2000); Jaakson y otros, *Hum. Mutat.* 22:395-403 (2003)). La atrofia geográfica de las células epiteliales del pigmento de la retina es una forma avanzada de degeneración macular relacionada con la edad, de tipo seco no neovascular, y está asociada con atrofia de la red coriocapilar, células epiteliales del pigmento de la retina y retina propiamente dicha.

La degeneración macular de Stargardt, una enfermedad heredada recesiva, es una ceguera heredada en niños. El defecto patológico primario en la enfermedad de Stargardt es también una acumulación de pigmentos tóxicos lipofuscina, tal como A2E, en las células del epitelio del pigmento de la retina. Esta acumulación parece ser responsable por la muerte de los receptores y la severa pérdida visual encontrada en pacientes con enfermedad de Stargardt. Los compuestos descritos aquí pueden retardar la síntesis de 11-cis-retinaldehido (11cRAL o retinal) y la regeneración de rodopsina mediante la inhibición de isomerasa en el ciclo visual. La activación de rodopsina por la luz da como resultado su liberación de total-trans-retinal, el cual

constituye el primer reactivo en la biosíntesis de A2E. El tratamiento con compuestos enlazados con azufre puede inhibir la acumulación de lipofuscina y demorar así el comienzo de la pérdida visual en pacientes con enfermedad de Stargardt y degeneración macular relacionada con la edad, sin efectos tóxicos que podrían impedir el tratamiento con un compuesto enlazado con azufre. Los compuestos descritos aquí pueden ser utilizados para el tratamiento efectivo de otras formas de degeneración retiniana o macular asociada con acumulación de lipofuscina.

Administrar a un sujeto un compuesto enlazado con azufre, puede prevenir la formación del pigmento lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas con A2E) que es tóxico para las células retinianas y causa generación de la retina. En ciertas formas, la administración de un compuesto enlazado con azufre puede reducir la formación de productos residuales, por ejemplo, pigmento lipofuscina, A2E (y moléculas relacionadas con A2E), mejorar el desarrollo degeneración macular relacionada con la edad (por ejemplo, forma seca) y enfermedad de Stargardt; y reducir o retardar la pérdida de la visión (por ejemplo, neovascularización coroidal y/o atrofia corioretiniana). En estudios previos, se administró a los pacientes ácido 13-cis-retinoico (Accutane® o Isotretinoina), un medicamento comúnmente utilizado para el tratamiento de acné y un inhibidor de 11-cis-retinol deshidrogenasa, para prevenir la acumulación de A2E en las células epiteliales del pigmento de la retina. Sin embargo, una desventaja mayor en este tratamiento propuesto es que el ácido 13-cis-retinoico puede ser fácilmente isomerizado a ácido

total-trans-retinoico. Este ácido es un compuesto teratogénico muy potente que afecta perjudicialmente a la proliferación y desarrollo celular. El ácido retinoico se acumula también en el hígado y puede ser un factor que contribuye a las enfermedades hepáticas.

En todavía otras formas, se administra un compuesto enlazado con azufre a un sujeto, tal como una persona que presenta una mutación en el transportador ABCA4 en el ojo. El compuesto enlazado con azufre puede ser administrado también a un sujeto de edad avanzada. Como se emplea aquí, una persona de edad avanzada es de típicamente 45 o por lo menos 50 o por lo menos 60 o por lo menos 65 años de edad. En la enfermedad de Stargardt, que está asociada con mutaciones en el transportador ABCA4, se ha propuesto que la acumulación de total-trans-retina es responsable por la formación de un pigmento lipofuscina, A2E (y moléculas relacionada con A2E), que es tóxico para las células de la retina y causa degeneración de la misma y por lo tanto pérdida de la visión. Sin querer ceñirse a ninguna teoría, un compuesto enlazado con azufre descrito aquí puede ser un inhibidor fuerte de una isomerasa implicada en el ciclo visual. El tratamiento de pacientes con un compuesto enlazado con azufre, tal como se describió aquí, puede prevenir o retardar la formación de A2E (y moléculas relacionadas con A2E) y puede tener propiedades protectoras para la visión normal.

En ciertas otras formas, uno o más de los compuestos descritos aquí pueden ser utilizados para el tratamiento de otras enfermedades o trastornos oftálmicos, por ejemplo, glaucoma,

desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, un trastorno de la retina, neuropatía óptica y trastornos de la retina asociados con otras enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson u otras enfermedades neurodegenerativas que afectan a las células cerebrales, un trastorno de la resina asociado con infección viral, u otras condiciones tal como SIDA.

Un trastorno de la retina incluye también daño retiniano causado por luz, que está relacionado con exposición aumentada a la luz (o sea sobre-exposición a la luz), por ejemplo, exposición accidental a luz fuerte o intensa durante cirugía, exposición fuerte, intensa o prolongada a luz del sol, tal como en un desierto o terreno cubierto con nieve, durante combate por ejemplo cuando se observa una bengala o explosión, o por un dispositivo laser, etc. Las enfermedades de la retina pueden ser de naturaleza degenerativa o no degenerativa. Ejemplos no limitativos de enfermedades degenerativas de la retina incluyen degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt. Ejemplos de enfermedades retinianas no degenerativas incluyen pero no están limitadas a retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina,

retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, una lesión de la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobre-exposición a la luz y un trastorno de la retina asociado con SIDA.

En ciertas otras formas, se puede utilizar a por lo menos uno de los compuestos descritos aquí para el tratamiento, curación, prevención, mejoría de los síntomas o retardo, inhibición o interrupción del avance de ciertas enfermedades y trastornos oftálmico, incluyendo pero sin limitarse a retinopatía diabética, maculopatía diabética, edema macular diabético, isquemia de la retina, lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia y oclusión de los vasos sanguíneos de la retina (incluyendo oclusión venosa y oclusión arterial).

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera en humanos y es una complicación de la diabetes. Ocurre la retinopatía diabética cuando la diabetes daña a los vasos sanguíneos en el interior de la retina. La retinopatía no proliferante es una forma común y generalmente moderada que no interfiere con la visión. Las anormalidades están limitadas a la retina y la visión es perjudicada solamente si la mácula está implicada. Si no se trata a la retinopatía proliferante, puede

avanzar hasta retinopatía proliferante o sea la forma más grave de retinopatía diabética. Ocurre la retinopatía proliferante cuando proliferan nuevos vasos sanguíneos en y alrededor de la retina. En consecuencia, puede ocurrir el sangrado en el humor vítreo, la dilatación de la retina y/o desprendimiento de la retina, dando lugar a la ceguera.

Otras enfermedades y trastornos oftálmicos que pueden ser tratados utilizando los métodos y composiciones descritos aquí incluyen: enfermedades, trastornos y condiciones que están asociados, que son exacerbados o causados por isquemia en la retina. La isquemia de la retina incluye isquemia de la retina interna y de la retina externa. La isquemia de la retina puede ser originada por enfermedades vasculares de la coroides o la retina, tales como oclusión de la visión en el centro o ramificación de la retina, enfermedades vasculares por colágeno y púrpura trombocitopénica. Se observa vasculitis y oclusión de la retina en la enfermedad de Eales y en el lupus eritomatoso sistémico.

La isquemia de la retina puede estar asociada con oclusión de los vasos sanguíneos de la retina. En los Estados Unidos, las oclusiones de las venas ramificadas y centrales de la retina son la segunda causa más común de enfermedades vasculares de la retina, después de la retinopatía diabética. Más o menos 70% a 10% de pacientes con enfermedad oclusiva de la retina en un ojo, eventualmente tienen enfermedad bilateral. La pérdida del campo visual es originada por edema macular, isquemia o hemorragia vítrea secundaria a neovascularización del disco o la retina,

inducida por la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular.

La arterioesclerosis en sitios de cruces arteriovenosos de la retina (áreas en las cuales las arterias y las venas comparten una envoltura adventicia común), causa la constricción de la pared de una vena de la retina por una arteria cruzada. La constricción da como resultado la formación de trombo y la oclusión subsiguiente de la vena. La vena bloqueada puede conducir a edema macular y hemorragia secundaria a la interrupción en la barrera sangre-retina en el área drenada por la vena, alteración de la circulación con turbulencia en el flujo venoso, daño endotelial e isquemia. Clínicamente, las áreas de retina isquémica se presentan como parches blancos en forma de pluma llamados puntos de algodón-lana.

Las oclusiones de la vena retiniana ramificada con abundante isquemia causan pérdida aguda del campo visual central y paracentral, correspondiendo a la ubicación de los cuadrantes retinianos implicados. La neovascularización debido a isquemia puede conducir a hemorragia vítrea y pérdida de visión subaguda y aguda.

Pueden presentarse dos tipos de oclusión de la vena retiniana central, isquémica y no isquémica, dependiendo de si está presente una isquemia retiniana propagada. Aún en el tipo no isquémico, la mácula puede estar todavía isquémica. Aproximadamente el 25% de la oclusión de la vena retiniana central es isquémico. Se puede realizar generalmente el diagnóstico de oclusión de la vena retiniana central sobre la

245

base de observaciones oftalmoscópicas características, incluyendo hemorragia en la retina en todos sus cuadrantes, venas dilatadas y tortuosas y puntos de algodón-lana. El edema macular y la isquemia de la fóvea pueden conducir a pérdida de la visión. El fluido extracelular aumenta la presión intersticial, lo cual puede dar como resultado áreas de cierre capilar de la retina (o sea, blanqueado retiniano isquémico en parches) o oclusión de una arteria cilioretiniana.

Es más probable que los pacientes con oclusión de la vena retiniana central isquémica presenten un comienzo repentino de pérdida de la visión y tengan una agudeza visual de menos de 20/200, un defecto pupilar aferente relativo, abundantes hemorragias intraretinianas y amplia no irrigación en la angiografía con fluoresceína. La historia natural de la oclusión de la vena retiniana central isquémica está asociada con deficientes resultados; eventualmente, más o menos dos tercios de los pacientes quienes tienen oclusión de la vena retiniana central isquémica, tendrán neovascularización y un tercio tendrá glaucoma neovascular. Esta última condición es un tipo grave de glaucoma que puede conducir a una rápida pérdida del campo visual y de la visión, edema epitelial de la córnea con erosión epitelial secundaria y predisposición a queratitis bacteriana, dolor severo, náusea y vómito y, eventualmente, "phthisis bulbi" (atrofia del globo sin percepción de la luz).

Tal como se emplea aquí, un paciente (o sujeto) puede ser cualquier mamífero, incluyendo una persona, que puede presentar una condición o enfermedad neurodegenerativa, incluyendo una

enfermedad o trastorno oftálmico o que puede estar libre de enfermedad detectable. Por lo tanto, se puede administrar el tratamiento a un sujeto quien tiene una enfermedad existente o el tratamiento puede ser profiláctico o se puede administrar a un sujeto quien se encuentra a riesgo de desarrollar la enfermedad o condición. Tratando o tratamiento se refiere a cualquier indicio de éxito de dicho tratamiento o mejoría de una lesión, patología o condición, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como disminución; remisión; reducción de los síntomas o hacer que la lesión, patología o condición sea más tolerable para el paciente; disminuir la velocidad de degeneración o declinación; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto.

El tratamiento o mejoría puede basarse sobre los parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de un examen físico. Por lo tanto, el término "tratamiento" incluye la administración de los compuestos o agentes descritos aquí para tratar, dolor, hiperalgesia, alodinia o eventos nociceptivos y para prevenir o demorar, 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 misma o consecuencias de la enfermedad en el sujeto. El tratamiento incluye también restaurar o mejorar las funciones neuronales retinianas (incluyendo función fotoreceptora) en el sistema visual de un vertebrado, por ejemplo, tal como prueba de la

2117

agudeza visual y campo visual, etc., medido con respecto al tiempo (por ejemplo, medido en semanas o meses). El tratamiento incluye también la estabilización del avance de la enfermedad (o sea, retardo, disminución o interrupción del avance de una enfermedad oftálmica y síntomas asociados), así como la reducción de degeneración adicional del sistema visual de un vertebrado. El tratamiento incluye también profilaxis y se refiere a la administración de un compuesto enlazado con azufre, a un sujeto, para prevenir la degeneración o degeneración adicional o deterioro o deterioro adicional del sistema visual de un vertebrado y para prevenir o inhibir el desarrollo de la enfermedad y/o síntomas y secuelas relacionados.

Varios métodos y técnicas practicados por los expertos en los campos médico y oftalmológico para determinar y evaluar un estado mórbido y/o para vigilar y evaluar un régimen terapéutico, incluyen por ejemplo angiograma por fluorescencia, fotografía del fondo de ojo, rastreo con colorante verde indocianina del sistema circulatorio coroidal, oftalmoscopia, tomografía por coherencia óptica y prueba de agudeza visual.

Un angiograma por fluorescencia implica la inyección de un colorante fluoresceína por vía intravenosa y, luego, la observación de cualquier fuga de colorante conforme circula a través del ojo. Se puede utilizar también la inyección intravenosa de colorante verde indocianina para determinar si están comprometidos los vasos del ojo, particularmente en el sistema circulatorio coroidal que está exactamente por detrás de la retina. Se puede utilizar fotografía del fondo de ojo para

examinar el nervio óptico, mácula, vasos sanguíneos, retina y humor vítreo. Los microaneurismas son lesiones visibles en la retinopatía diabética que pueden ser detectados en imágenes digitales del fondo de ojo, inicialmente en la enfermedad (ver, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana No. 2007/0002275). Se puede utilizar un oftalmoscopio para examinar la retina y el humor vítreo. Se realiza generalmente la oftalmoscopia con las pupilas dilatadas, para permitir una mejor vista del interior del ojo. Se puede utilizar dos tipos de oftalmoscopios: directo e indirecto. Se utiliza generalmente el oftalmoscopio directo para observar al nervio óptico y a la retina central. Se puede observar la periferia o toda la retina mediante el uso de un oftalmoscopio indirecto. La tomografía por coherencia óptica produce imágenes de alta resolución, de alta velocidad, no invasivas, en corte transversal del tejido corporal. La tomografía por coherencia óptica es no invasiva y permite la detección de signos precoces microscópicos de alteración de los tejidos.

Un sujeto o paciente se refiere a cualquier paciente u sujeto vertebrado o mamífero a quienes se puede administrar las composiciones descritas aquí. El término "vertebrado" o "mamífero" incluye personas o primates no humanos, así como también animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales, tales como mascotas (por ejemplo gatos, perros, caballos), animales de granja y animales de zoológico. Los sujetos que requieren tratamiento utilizando los métodos descritos aquí pueden ser identificados de acuerdo con

los métodos de clasificación aceptados en el campo médico que se emplean para determinar los factores de riesgo o síntomas asociados con la enfermedad o condición oftálmica descrita aquí o para determinar la condición de una enfermedad o condición oftálmica existente en un sujeto. Estos y otros métodos rutinarios permite que el médico seleccione pacientes que requieren terapia utilizando los métodos y preparaciones descritos aquí.

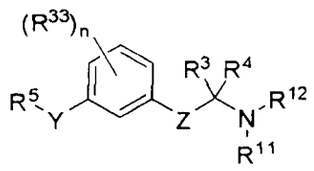
Composiciones Farmacéuticas

En ciertas formas, se puede administrar un compuesto enlazado con azufre, como un compuesto químico puro. En otras formas, el compuesto enlazado con azufre puede ser combinado con un vehículo farmacéutico (referido también aquí como un excipiente farmacéuticamente aceptable (o sea, un vehículo, diluyente, etc. farmacéuticamente apropiado y aceptable, etc., el cual es un material inerte no tóxico que no interfiere con la actividad del ingrediente activo)) seleccionado sobre la base de la vía elegida de administración y la práctica farmacéutica normal tal como se describe, por ejemplo en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21ª Ed. Marck Pub. Co., Easton, PA (2005)), cuya descripción se incorpora aquí íntegramente a modo de referencia.

Por lo tanto, se proporciona aquí una composición farmacéutica que contiene uno o más compuestos enlazados con azufre o un estereoisómero, tautómero, promedicamento, sal, hidrato, solvato, hidrato de sal ácida, N-óxido o su forma

isomórfica cristalina farmacéuticamente aceptables, de un compuesto descrito aquí, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos. El vehículo(s) (o excipiente(s)) es aceptable o apropiado si es compatible con los otros ingredientes de la composición y no son perjudiciales para el paciente (o sea el sujeto) que recibe la composición. Una composición farmacéuticamente aceptable o apropiada incluye una composición oftalmológicamente apropiada o aceptable.

Así, otra forma proporciona una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptables.



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma

independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

252

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, -OR^6, -NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, -C(=O)R^{13}, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o

4.

Una composición farmacéutica (por ejemplo, para administración oral o aplicación mediante inyección o dispositivos combinados, o para aplicación como una gota ocular) puede estar en la forma de un líquido o sólido. Una composición farmacéutica líquida puede incluir, por ejemplo, uno o más de los siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijados que pueden servir como el solvente o medio de suspensión, polietileno glicoles, glicerina, propileno glicol u otros solventes, agentes antibacterianos, antioxidantes; agentes de quelación; amortiguadores y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una preparación parenteral puede estar encerrada en ampollas, jeringas desechables o frascos con dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. Se utiliza comúnmente a la solución salina fisiológica como un excipiente y una composición farmacéutica inyectable o una composición que se suministra por vía ocular es preferiblemente estéril.

Se puede administrar por lo menos un compuesto enlazado con azufre a personas u otros vertebrados humanos. En ciertas formas, el compuesto es esencialmente puro o sea que contiene menos de aproximadamente 5% o menos de aproximadamente 1% o menos de aproximadamente 0,1% de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermedios o productos secundarios contaminantes que son creados, por ejemplo, en una o más de las etapas de un método

25

de síntesis. En otras formas, se puede administrar una combinación de uno o más compuestos enlazados con azufre.

Se puede suministrar un compuesto enlazado con azufre a un sujeto por cualquier medio apropiado incluyendo, por ejemplo, oral, parenteral, intraocular, intravenoso, intraperitoneal (u otro medio de aplicación a las membranas mucosas, por ejemplo de la nariz, garganta y tubos bronquiales), o mediante administración local al ojo, o mediante un dispositivo intraocular o periocular. Los modos de administración local pueden incluir, por ejemplo, gotas para los ojos, inyección intraocular o inyección periocular. La inyección periocular implica típicamente inyección del inhibidor de isomerización sintética, o sea el compuesto enlazado con azufre descrito aquí, bajo la conjuntiva o en el espacio de Tennon (por debajo del tejido fibroso que descansa sobre el ojo). La inyección intraocular implica típicamente la inyección del compuesto enlazado con azufre en el humor vítreo. En ciertas formas, la administración es no invasiva, tal como mediante gotas oculares o forma de dosificación oral o como un dispositivo combinado.

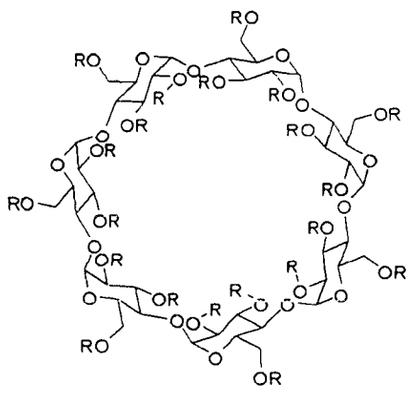
Se puede preparar para administración un compuesto enlazado con azufre, utilizando vehículos y técnicas rutinariamente empleados en el arte. Un vehículo farmacéuticamente aceptable o apropiado incluye un vehículo oftalmológicamente aceptable. Un vehículo está seleccionado de acuerdo con la solubilidad del compuesto enlazado con azufre. Las composiciones oftalmológicas apropiadas incluyen aquellas que se pueden administrar localmente al ojo, tales como gotas oculares, inyección, etc. En

el caso de las gotas oculares, la preparación puede incluir también opcionalmente, por ejemplo, agentes oftalmológicamente compatibles tales como agentes de isotonización tales como cloruro de sodio, glicerina concentrada, etc.; agentes amortiguadores tales como fosfato de sodio, acetato de sodio, etc.; agentes de actividad superficial tal como mono-oleato de polioxietileno sorbitan (referido también como Polysorbate 80), polioxil estearato 40, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, etc.; agentes estabilizadores tales como citrato de sodio, edentato de sodio, etc.; preservativos tales como cloruro de benzalconio, parabenos, etc.; y otros ingredientes. Se puede emplear preservativos, por ejemplo, a un nivel desde más o menos 0,001 hasta más o menos 1,0% en peso/volumen. El pH de la preparación está generalmente dentro de la escala aceptable para las preparaciones oftalmológicas, tal como dentro de la escala de más o menos pH 4 a 8, o pH 5 a 7, o pH 6 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.

En formas adicionales, las composiciones descritas aquí pueden comprender además ciclodextrinas. Estas ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen 6, 7 u 8 unidades glucopiranosa, referidas como α-ciclodextrina, β-ciclodextrina o γ-ciclodextrina respectivamente. Se ha averiguado que las ciclodextrinas son particularmente útiles en preparaciones farmacéuticas. Las ciclodextrinas tienen un exterior hidrofílico, el cual mejora la solubilidad en agua, y un interior hidrofóbico que forma una cavidad. En un ambiente acuoso, las porciones hidrofóbicas de otras moléculas entran en la cavidad

256

hidrofóbica de ciclodextrina para formar compuestos por inclusión. Además, las ciclodextrinas son capaces también de otros tipos de interacciones sin fijación con moléculas que no están dentro de la cavidad hidrofóbica. Las ciclodextrinas tienen tres grupos hidroxilo libres para cada unidad glucopiranosa o 18 grupos hidroxilo en α-ciclodextrina, 21 grupos hidroxilo en β-ciclodextrina y 24 grupos hidroxilo en γ-ciclodextrina. Uno o más de estos grupos hidroxilo puede reaccionar con cualesquiera de cierto número de reactivos para formar una gran variedad de derivados ciclodextrina. Algunos de los derivados más comunes de ciclodextrina son éteres hidroxipropilo, sulfonatos y sulfoalquil éteres. Se ilustra a continuación la estructura de β-ciclodextrina y de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD).



R = H

β-ciclodextrina

Se conoce perfectamente en el arte el uso de ciclodextrinas en las composiciones farmacéuticas, ya que las ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina se utilizan frecuentemente para mejorar la solubilidad de un medicamento. Los compuestos de inclusión están implicados en muchos casos de solubilidad mejorada; sin embargo, otras interacciones entre ciclodextrinas y

compuestos insolubles pueden mejorar también la solubilidad. La hidroxipropil-β-ciclodextrina se encuentra comercialmente disponible como un producto libre de pirógeno. Es un polvo blanco no higroscópico que se disuelve fácilmente en agua. La hidroxipropil-β-ciclodextrina es térmicamente estable y no se descompone a pH neutro.

Se ha descrito preparaciones oftálmicas que utilizan ciclodextrinas. Por ejemplo, US 5.227.372 describe métodos relativos a la retención de agentes oftalmológicos en los tejidos oculares. La Publicación de Solicitud de Patente Norteamericana 2007/0149480 describe el uso de ciclodextrinas para obtener preparaciones oftálmicas de un inhibidor quinasa de molécula pequeña, con baja solubilidad en agua.

La concentración de la ciclodextrina utilizada en las composiciones y métodos descritos aquí puede variar de acuerdo con las propiedades fisioquímicas, propiedades farmacocinéticas, efectos secundarios o eventos adversos, consideraciones de la preparación u otros factores asociados con el agente terapéuticamente activo, o una sal o promedicamento de la misma. Pueden ser importantes también las propiedades de otros excipientes en una composición. Así, puede variar la concentración o cantidad de la ciclodextrina utilizada de acuerdo con las composiciones y métodos descritos aquí. En ciertas composiciones, la concentración de la ciclodextrina es desde 10% hasta 25%.

Para inyección, el compuesto enlazado con azufre puede ser proporcionado en una solución salina con grado de inyección, en

la forma de una solución de liposoma inyectable, sistema de polímero de liberación lenta, etc. Las inyecciones intraoculares y perioculares son conocidas por los expertos en el arte y se describen en numerosas publicaciones incluyendo, por ejemplo, Spaeth, Ed., *Ophtalmic Surgery: Principles of Practice,* W. B. Sanders Co., Filadelfia, Pa., 85-87, 1990.

Para el suministro de una composición que contiene por lo menos uno de los compuestos descritos aquí a través de una vía mucosal, el cual incluye suministro a los pasajes nasales, garganta y vías aéreas, la composición puede ser administrada en la forma de un aerosol. El compuesto puede estar en forma líquida o en polvo para administración intramucosal. Por ejemplo, la composición puede ser administrada a través de un envase aerosol comprimido con un impulsor apropiado, tal como un impulsor hidrocarburo (por ejemplo, propano, butano, isobuteno). La composición puede ser administrada a través de un sistema de suministro no comprimido tal como un nebulizador o atomizador.

Las formas apropiadas de dosificación oral incluyen, por ejemplo, tabletas, píldoras, saquitos o cápsulas de gelatina dura o blanda, metilcelulosa o de otro material apropiado que se disuelve fácilmente en el tracto digestivo. Se pueden utilizar vehículos sólidos no tóxicos apropiados que incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sodio, talco, celulosa, glucosa, sucrosa, carbonato de calcio, etc. (Ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21ª Ed. Marck Pub. Co., Easton, PA (2005)). Los compuestos enlazados con azufre

descritos aquí pueden ser preparados para liberación prolongada o lenta. Tales composiciones pueden ser preparadas generalmente utilizando técnicas bien conocidas y administradas, por ejemplo, mediante implantación oral, periocular, intraocular, rectal o subcutánea, o mediante implantación en el sitio objetivo deseado. Las preparaciones de liberación prolongada pueden contener un agente dispersado en una matriz portadora y/o contenido dentro de un depósito rodeado por una membrana para el control de régimen. Los excipientes para uso en tales preparaciones son biocompatibles y pueden ser también biodegradables; preferiblemente, la preparación proporciona un nivel relativamente constante de liberación del componente activo. La cantidad de compuesto activo contenido en una preparación de liberación prolongada depende del sitio de la implantación, régimen y duración esperada de la liberación, así como la condición a ser tratada o prevenida.

Los expertos en el arte conocen la absorción sistémica de un medicamento o composición administrado a través de una vía ocular (ver, por ejemplo, Lee y otros, *Int.. J. Pharm.* 233:1-18 (2002)). En una forma, el compuesto enlazado con azufre es administrado mediante un método de administración ocular tópica (ver, por ejemplo, *Curr. Drug. Metab.* 4:213-22 (2003)). La composición puede estar en la forma de una gota ocular, pomada o unguento, etc., tales como gotas oculares acuosas, suspensiones oftálmicas acuosas, gotas oculares no acuosas y suspensiones oftálmicas no acuosas, geles, unguentos oftálmicos, etc., Para preparar un gel, por ejemplo, se puede utilizar polímero carboxivinílico,

260

metil celulosa, algina de sodio, hidroxipropil celulosa, polímero de etileno y anhidrido maleico, etc.

Puede diferir la dosis de la composición que contiene por lo menos uno de los compuestos con enlace de azufre descritos aquí, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, una persona), o sea, etapa de la enfermedad, condición general de la salud, edad y otros factores que un experto en el campo medico utilizará para determinar la dosis. Cuando se utiliza la composición como gotas oculares, por ejemplo, se puede aplicar una a varias gotas por dosis unitaria, preferiblemente 1 o 2 gotas (más o menos 50 µl por 1 gota) 1 a 6 veces al día.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas en una forma apropiada para la enfermedad a ser tratada (o prevenida), según lo determinado por los especialistas en el campo médico. Se determinarán una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración apropiadas mediante factores tales como la condición del paciente, tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo así como el método de administración. En general, una dosis y régimen apropiado de tratamiento proporcionan la composición(es) en una cantidad suficiente para ofrecer el beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, resultado clínico mejorado, tal como remisiones completas o parciales más frecuentes o supervivencia más prolongada libre de enfermedad y/o supervivencia total, o disminución de la severidad de la enfermedad). Para uso profiláctico, una dosis debe ser suficiente para prevenir,

261

demorar el comienzo o disminuir la gravedad de una enfermedad asociada con neurodegeneración de las células neuronales de la retina y/o degeneración de otras células retinianas maduras tales como células epiteliales del pigmento de la retina. Se puede determinar generalmente las dosis ideales utilizando modelos experimentales y/o pruebas clínicas. La dosis ideal puede depender de la masa corporal, peso o volumen sanguíneo del paciente.

Las dosis de los compuestos enlazados con azufre pueden ser seleccionadas convenientemente dependiendo del estado clínico, condición y edad del sujeto, forma de dosificación, etc. En caso de gotas oculares, se puede administrar un compuesto enlazado con azufre, por ejemplo, desde más o menos 0,01 mg, más o menos 0,1 mg hasta más o menos 1 mg, hasta más o menos 25 mg, hasta más o menos 50 mg, hasta más o menos 90 mg por dosis simple. Se puede administrar gotas oculares una o más veces por día, según sea necesario. En el caso de inyecciones, las dosis apropiadas pueden ser, por ejemplo, más o menos 0,0001 mg, más o menos 0,001 mg, más o menos 0,01 mg o más o menos 0,1 mg a más o menos 10 mg, hasta más o menos 25 mg, hasta más o menos 50 mg o hasta más o menos 90 mg del compuesto enlazado con azufre, una siete veces por semana. En otras formas, se puede administrar más o menos 1,0 a más o menos 30 mg del compuesto enlazado con azufre, una a siete veces por semana.

Las dosis orales pueden variar típicamente desde 1,0 hasta 1000 mg, una a cuatro veces o más por día. Una escala ejemplar de dosificación para administración oral es desde 10 hasta 250 mg

262

una a tres veces por día. Si la composición es una preparación líquida, la misma comprende por lo menos 0,1% de compuesto activo a masa o peso particular (por ejemplo, desde 1,0 hasta 1000 mg) por unidad de volumen del vehículo, por ejemplo, desde más o menos 2% hasta más o menos 60%.

En ciertas formas, se puede administrar por lo menos un compuesto enlazado con azufre descrito aquí, bajo condiciones y durante un tiempo que inhibe o evita la adaptación a la oscuridad de las células fotoreceptoras de los bastoncillos. En ciertas formas, se administra el compuesto a un sujeto por lo menos 30 minutos (media hora), 60 minutos (una hora), 90 minutos (1,5 horas) o 120 minutos (2 horas) antes de dormir. En ciertas formas, el compuesto puede ser administrado en la noche antes de que se duerma el sujeto. En otras formas, se puede bloquear o eliminar un estímulo de luz durante el día o bajo condiciones de luz normal, mediante la colocación del sujeto en un ambiente en el cual se quita la luz, tal como la colocación del sujeto en una habitación oscura o mediante la aplicación de una máscara sobre los ojos del sujeto. Cuando se quita el estímulo de luz en tal forma o por otros medios contemplados en el arte, el agente puede ser administrado antes de dormir.

Las dosis de los compuestos que pueden ser administrados para prevenir o inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora del bastoncillo, puede ser seleccionadas convenientemente dependiendo del estado clínico, condición y edad del sujeto, forma de dosificación, etc. En el caso de gotas oculares, el compuesto (o la composición que lo contiene) puede

ser administrado, por ejemplo, desde más o menos 0,01 mg, más o menos 1 mg, hasta más o menos 25 mg, hasta más o menos 50 mg, hasta más o menos 90 mg por dosis simple. En el caso de inyecciones, la dosis apropiadas pueden ser, por ejemplo, más o menos 0,0001, más o menos 0,001, más o menos 0,01 o más o menos 0,1 mg hasta más o menos 25 mg, hasta más o menos 50 mg o hasta más o menos 90 mg del compuesto, administrado durante cualquier número de días entre uno a siete días por semana antes de acostarse o antes de retirar al sujeto de todas las fuentes de luz. En ciertas otras formas, para la administración del compuesto mediante gotas oculares o inyección, la dosis está entre 1-10 mg (compuesto)/kg (peso del cuerpo del sujeto) (o sea, por ejemplo, 80-800 mg total por dosis para un sujeto que pesa 80 kg). En otras formas, se puede administrar más o menos 1,0 a más o menos 30 mg del compuesto una a siete veces por semana. Las dosis orales pueden variar típicamente desde más o menos 1,0 hasta más o menos 1000 mg, administrado cualquier número de días entre uno a siete días por semana. Una escala ejemplar de dosificación para administración oral es desde más o menos 10 hasta más o menos 800 mg una vez por día antes de dormir. En otras formas, la composición puede ser administrada por vía intravítrea.

Se proporciona también métodos para fabricar los compuestos y las composiciones farmacéuticas descritas aquí. Se puede preparar una composición que contiene un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable y por lo menos uno de los compuestos enlazados con azufre descritos aquí, mediante la síntesis del

264

compuesto de acuerdo con cualesquiera de los métodos descritos aquí o practicados en el arte y, luego, preparando al compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La preparación de la composición será apropiada y dependerá de varios factores, incluyendo pero sin limitarse a la vía de administración, dosis y estabilidad del compuesto.

Otras formas y usos serán evidentes para los expertos en el arte a la luz de la presente descripción. Se ofrece los siguientes ejemplos solamente como ilustración de las varias formas y no se considerarán como limitativos de la invención de ningún modo.

Si bien se ha ilustrado y descrito aquí formas preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en el arte que las mismas se ofrecen solamente a modo de ejemplo. Serán evidentes para los expertos en el arte numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se comprenderá para realizar la invención es posible emplear varias alternativas a las formas de la misma descritas aquí. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan los alcances de la invención y que sean cubiertos por ellas los métodos y estructuras, así como sus equivalentes que caen dentro de su alcances.

EJEMPLOS

A menos que se indique de otro modo, se utilizó los reactivos y solventes tal como fueron recibidos de los proveedores comerciales. Se utilizó solventes anhidros y artículos de cristal secados al horno para las transformaciones

sintéticas sensibles a la humedad y/u oxígeno. **Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados.** Se realizó la cromatografía en columna de vaporización y cromatografía en capa delgada sobre gel de sílice a menos que se indique de otro modo. Se obtuvo espectros de resonancia magnética nuclear con protones y carbono, utilizando Varian VnmrJ 400 a 400 MHz para protones y 100 MHz para carbono, o con un aparato BRUKER 400 MHz con Multi Sonda/Sonda Doble a 400 MHz para protones y 100 MHz para carbono, tal como se indicó. Se dan los espectros en ppm (δ) y se indica las constantes de acoplamiento, *J* en Hertz. Para espectros de protones se utilizó ya sea tetrametilsilano como una norma interna o se utilizó la cresta del solvente como la cresta de referencia. Para espectros de carbono, se utilizó la cresta del solvente como la referencia. Se realizó la cromatografía líquida de alta presión utilizando (1) sistema Agilent HP 1100 con detección por diodo a 220 nm en el aparato Phenomenex Gemini con columnas de 4,6 x 250 mm o 4,6x150 mm 5µ, gradiente de la fase móvil 0,1% TFA CH_3CN - H_2O con detección espectral de masa utilizando ionización por electro-rociado (ES+); o (2) Sistema Waters Acquity UPLC con detección por diodo en columnas Acquity BEH (C-18 (2,1 x 100 mm, 1,7 µm/Acquity UPLC BEH Shield RP-18 (2,1 mm x 100 mm, 1,7 µm), fase móvil 5 mM Acetato de Amonio/0,1% TFA en agua o con gradiente 0,1%

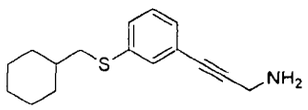
TFA/ACN/MeOH, con detección de espectro de masa utilizando ionización por electro-rociado (ES+/ES-) en el Detector Waters Single Quadrupole. Se realizó el análisis quiral por cromatografía líquida de alta presión, utilizando una columna

266

Chiralpak IA (4,6x250 mm, 5µ) en un sistema Agilent HP 1100, con detección por diodo con heptano- EtOH, con 0,1% de ácido etano sulfónico como un eluente.

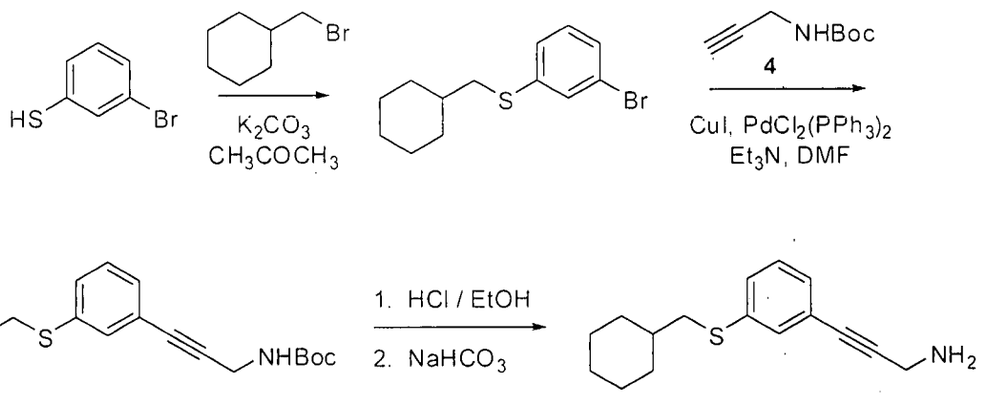
EJEMPLO 1

PREPARACION DE 3-(3-CICLOHEXILMETILTIO)FENIL)PROP-2-IN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil-2-in-1-amina de acuerdo con el método descrito en el Esquema 1.

ESQUEMA 1



Etapa 1: Se agregó 3-bromobencenotiol (1) (1,0 mL, 8,46 milimoles) a una mezcla de bromometil ciclohexano (2) (1,53 gramos, 8,61 milimoles) (2,47 gramos, 17,90 milimoles) en acetona y se agitó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego, se filtró a la mezcla de reacción y se lavó a la torta de filtro con acetona. La concentración del filtrado bajo presión reducida dio tioéter 3 como un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (2,37 gramos, 99%); ^{1}H MRN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,09-1,30 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

Etapa 2: Se desgasificó una solución de bromuro 3 (0,508 gramos, 1,78 milimoles), carbamato propargílico 4 (0,414 gramos, 2,67 milimoles) y trietilamina (5 mL) en DMF anhidro, mediante

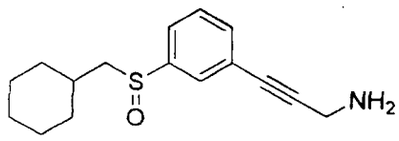
burbujeo de argón durante 2 minutos. Se agregó CuI (0,010 gramos, 0,053 milimoles) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,040 gramos, 0,057 milimoles) y se desgasificó a la mezcla haciendo burbujear argón y, luego, se aplicó vacío/argón tres veces. Se calentó a la mezcla de reacción bajo argón a 80°C durante 5 horas, se enfrió y concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (5% a 30% EtOAc - gradiente de hexanos dio carbamato 5 como un aceite de color amarillo claro. Rendimiento (0,273 gramos, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,33 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 4,74 (br.s, 1H), 4,14 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,09-1,30 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

Etapa 3: Se agregó HCl etanólico (7,6M, 2 mL) a una solución de carbamato (0,273 gramos, 0,76 milimoles) en THF anhidro y se agitó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se agregó $NaHCO_3$ saturado a la mezcla y ésta se agitó durante toda la noche. Se extrajo a la mezcla con EtOAc dos veces y se concentró a las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (10% a 50% de gradiente NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 7N al 10%) dio el Ejemplo 1 como un aceite incoloro. Rendimiento (0,116 gramos, 59%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,33 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 5H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,09-1,24 (m, 3H), 0,93-1,04 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 91,4% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 260,51 $[M+H]^+$.

268

EJEMPLO 2

PREPARACION DE 3-(3-CICLOHEXILMETILSULFINIL)FENIL)PROP-2-IN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-ciclohexilmetil sulfinil)fenil)prop-2-in-1-amina de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1.

Etapa 1: A una solución agitada de tioéter 3 (0,451 gramos, 1,58 milimoles)en CH_3CN a temperatura ambiente, se agregó cloruro de hierro (III) (9,9 mg, 0,061 milimoles) seguido por, después de 5 minutos, ácido peryódico (0,403 gramos, 1,77 milimoles). Se agitó a la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se enfrió la reacción mediante la adición de una solución acuosa de triosulfato de sodio. Se extrajo a la mezcla con EtOAc tres veces y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre $MgSO_4$ anhidro, filtradas y concentradas bajo presión reducida para dar 1-bromo-3-(ciclohexilmetil sulfinil)benceno como un aceite marrón claro, el cual fue cristalizado por reposo hasta formar un sólido.

Rendimiento (0,469 gramos, 99%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,62 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,37 (t, J = 8) Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 4,5, 13,1 Hz, 1H), 2,47 (dd, J = 9,4, 13,1 Hz, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 1H), 1,64-1,79 (m, 4H), 1,01-1,39 (m, 5H).

Etapa 2. El acoplamiento de Sonogashira de 1-bromo-3-(ciclohexilmetil sulfinil) benceno con carbamato propargílico 4,

269

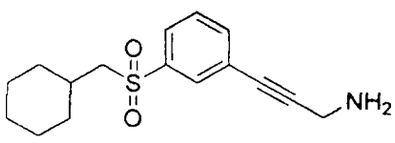
de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1, dio butilo terciario 3-(3-ciclohexil metil sulfinil)fenil)prop-2-inil carbamato como un aceite de color marrón. Rendimiento (0,384 gramos, 68%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,75 (br.s, 1H), 4,14 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 4,7, 13,1 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 9,2, 13,1 Hz, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 1,57-1,78 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,00-1,45 (m, 5H).

Etapa 3: La desprotección de butilo terciario 3-(3-ciclohexil metil sulfinil)fenil)prop-2-inilcarbamato, de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1, dio el Ejemplo 2 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,149 gramos, 53%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 1,6, 7,4 Hz, 1H), 7,48 (dt, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,75 (dd, J = 4,7, 13,1 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 9,2, 13,1 Hz, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,50-1,76 (m, 6H), 0,98-1,37 (m, 5H); RP-HPLC **pureza** 91,3% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 276,49 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 3

PREPARACION DE 3-(3-(CICLOHEXILMETIL SULFONIL) FENIL)PROP-2-IN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-ciclohexil metil sulfonil)fenil) prop-2-in-1-amina de acuerdo con el método utilizado para el Ejemplo 1.

Etapa 1: Se agregó peróxido de hidrógeno (30%, 1,6 mL, 15,7 milimoles) a una mezcla de tioéter 3 (0,454 gramos, 1,59 milimoles) y $(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$ (tetrahidrato de molibdato de amonio) (0,585 gramos, 0,474 milimoles) en EtOH absoluto. Se agitó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró bajo presión reducida. Se agregó agua al residuo y se extrajo a la mezcla dos veces con EtOAc. Se lavó a las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al filtrado bajo presión reducida para producir 1-bromo-3-(ciclohexil metilsulfonil)benceno como un sólido blanco.

Rendimiento (0,471 gramos, 93%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (t, J= 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,76 (ddd, J = 1,0, 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 15,0 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,95-2,06 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 3H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de 1-bromo-3-(ciclohexilmetil sulfonil) benceno con carbamato propargílico 4, de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1, dio butilo terciario 3-(3-ciclohexil metil sulfonil)fenil)prop-2-inil carbamato como un aceite de color marrón.

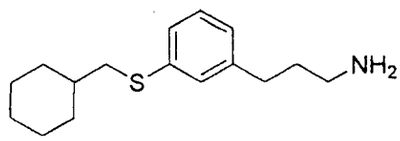
Rendimiento (0,446 gramos, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,77 (br.s, 1H), 4,16 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,92-2,03 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,51-1,71 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 3H).

Etapa 3: La desprotección de butilo terciario 3-(3-ciclohexil metil sulfonil)fenil) prop-2-inilcarbamato, de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1, dio el Ejemplo 3 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,171 gramos, 52%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,96 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,92-2,04 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 3H), 1,38-1,55 (br.s, 2H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 5H); RP-HPLC **pureza** 93,6% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 292,54 $[M+H]^+$.

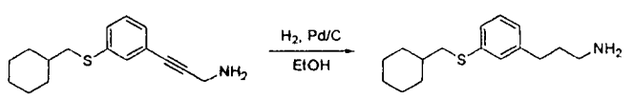
EJEMPLO 4

PREPARACION DE 3-(3-CICLOHEXILMETILTIO)FENIL)PROPAN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-ciclohexilmetiltio) fenil)propan-1-amina siguiendo el método ilustrado en el Esquema 2.

Esquema 2



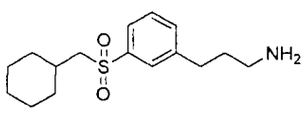
Etapa 1: Se desgasificó una solución del Ejemplo 1 (0,100 gramos, 0,385 milimoles) en etanol, haciendo burbujear argón durante 2 minutos. Se agregó Pd/C (10% en peso, 0,041 gramos) y se cambio la atmósfera de la mezcla de reacción a hidrógeno, alternando entre vacío e hidrógeno dos veces. Se agitó a la mezcla bajo un balón lleno de H_2, durante toda la noche. Se filtró a la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró

al filtrado bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (10% a 100% de gradiente 7N NH_3/MeOH(CH_2Cl_2 al 10%) dio el Ejemplo 4 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,06 gramos, 60%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 6,93-6,97 (m, 1H), 2,80 (d, 6,8 Hz, 2H), 2,54-2,57 (m, 4H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 5H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,02-1,22 (m, 3H), 0,89-1,02 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 96,9% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 264,47 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 5

PREPARACION DE 3-(3-CICLOHEXILMETILSULFONIL)FENIL)PROPAN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil) propan-1-amina de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 4.

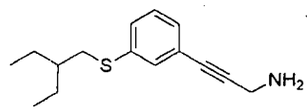
Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 3 siguiendo las condiciones utilizadas en el Ejemplo 4 dio, después de purificación mediante cromatografía por vaporización, el Ejemplo 5 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,171 gramos, 52%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75-7,77 (m, 1H), 7,72 (dt, J = 1,6, 7,4 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,08 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,75-1,89 (m, 5H), 1,54-1,70 (m, 3H), 1,13-1,30 (m, 3H), 1,00-1,13 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 98% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 296,57 $[M+H]^+$.

273

EJEMPLO 6

PREPARACION DE 3-(3-(2-ETILBUTILTIO)FENIL)PROP-2-IN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)prop-2-in-1-amina de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1.

Etapa 1: La alquilación de 3-bromobencenodiol (1) con 2-etilbutil metanosulfonato de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1, seguido por cromatografía por vaporización con hexanos, dio (3-bromofenil)(2-etilbutil) sulfano como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,386 gramos, 69%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,19-7,23 m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,38-1,48 (m, 5H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de (3-bromofenil)(2-etilbutil)sulfano con alquino 4, de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 1 dio, después de purificación mediante cromatografía por vaporización (gradiente 2% a 15% EtOAc - hexanos), butilo terciario 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)prop-2-inilcarbamato como un aceite amarillo.

Rendimiento (0,169 gramos, 37%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,35 (m, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 4,78 (brs, 1H), 4,13 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,36-1,55 (m, 14H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

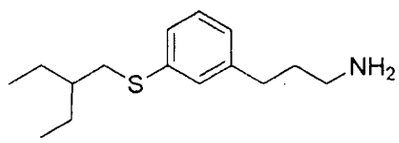
Etapa 3: La desprotección de butilo terciario 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)prop-2-inilcarbamato, de acuerdo con el método

utilizado en el Ejemplo 1, seguido por purificación mediante cromatografía por vaporización (10% a 50% de gradiente $NH_3/MeOH/CH_2Cl_2$-CH_2Cl_2 7N al 10%), dio el Ejemplo 6 como un aceite rojo.

Rendimiento (0,099 gramos, 77%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,35 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,88 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,36-1,58 (m, 7H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 6H); RP-HPLC **pureza** 98,6% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 248,15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 7

PREPARACION DE 3-(3-(2-ETILBUTILTIO)FENIL)PROPAN-1-AMINA



Se preparó 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-amina de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 4.

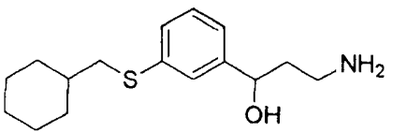
Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 6 de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 4, dio el Ejemplo 7 como un aceite amarillo.

Rendimiento (0,050 gramos, 77%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,93-6,98 m, 1H), 2,87 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,48-2,57 (m, 4H), 2,28 (brs, 2H), 1,60 (dt, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30-1,46 (m, 5H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 6H); RP-HPLC **pureza** 90,8% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 252,22 $[M+H]^+$.

275

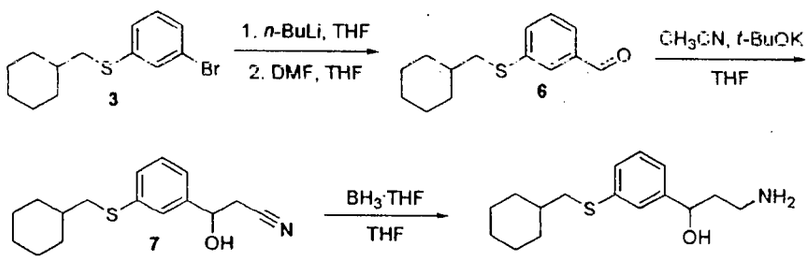
EJEMPLO 8

PREPARACION DE 3-AMINO-1-(3-CICLOHEXILMETILTIO) ENIL)PROPAN-1-OL



Se preparó 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) propan-1-ol de acuerdo con el método ilustrado en el Esquema 3.

ESQUEMA 3



Etapa 1: Se agregó n-BuLi (2,5 M, 2,0 mL) a una solución fría (-78°C) de bromuro 3 (1,167 gramos, 4,09 milimoles) en THF anhidro bajo argón y se agitó a la mezcla de reacción a -78°C durante 3 minutos. Se agregó DMF (1,0 mL, 12,9 milimoles) y se agitó a la mezcla de reacción a -78°C durante 15 minutos y, luego, a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó NH_4Cl acuoso (25%, 10 mL) a la mezcla de reacción bajo agitación. Al cabo 5 minutos, se separó a las capas y se extrajo a la capa acuosa con EtOAc. Se lavó con salmuera a las capas orgánicas combinadas, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se filtró. Se concentró al filtrado bajo presión reducida y luego se secó al vacío durante toda la noche para dar aldehido 6 como un aceite de color amarillo claro.

Rendimiento (0,921 gramos, 96%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,95 (s, 1H), 7,77 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (dt, J = 1,4, 7,4

Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,53-1,70 (m, 4H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,06-1,22 (m, 3H), 0,90-1,06 (m, 2H).

Etapa 2: A una solución a -50°C (baño de hielo seco/MeCN) de t-BuOK (1M/THF, 6,0 ml) en THF anhidro, se agregó bajo argón una solución de CH_3CN anhidro (0,25 mL, 4,75 milimoles) en THF. Se agitó a la mezcla de reacción a -50°C bajo argón durante 5 minutos. Se agregó una solución de aldehido 6 (0,921 gramos, 3,93 milimoles) en THF y la mezcla de reacción se volvió de color oscuro al comienzo y luego adquirió un color naranja. Se agitó a la mezcla de reacción a -50°C durante 1,5 horas y luego a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se enfrió a la reacción mediante la adición de NH_4Cl (25%). Se separó a las capas y se extrajo a la capa acuosa con EtOAc. Se lavó a las capas orgánicas combinadas con salmuera y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (gradiente 10% a 50% EtOAc - hexanos) dio hidroxinitrilo 7 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,669 gramos, 62%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31-7,33 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 5,93 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82-4,87 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,53-1,60 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,03-1,22 (m, 3H), 0,90-1,02 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución agitada de hidroxinitrilo 7 (0,660 gramos, 2,40 milimoles) en THF anhidro bajo argón, se agregó una solución de complejo borano-THF (1M/THF, 5 mL) y se calentó a la mezcla de reacción bajo reflujo durante 2,5 horas. Después de

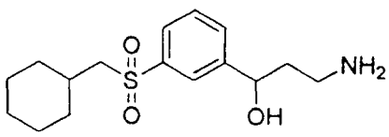
227

enfriamiento hasta temperatura ambiente, se agregó cuidadosamente $NaHCO_3$ saturado a la mezcla de reacción, seguido por salmuera y, después de agitación vigorosa, se separó a las capas y se concentró a la capa orgánica bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (4% 7N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2) dio el Ejemplo 8 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,480 gramos, 72%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,3, 8,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63-2,78 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,43-1,54 (m, 1H), 0,95-1,07 (m, 2H) ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ 145,4, 137,0, 127,8, 126,5, 125,2, 122,3, 71,2, 40,9, 39,6, 37,6, 36,9, 31,9, 25,5, 25,2; RP-HPLC **pureza** 97% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 280,44 $[M+H]^+$.

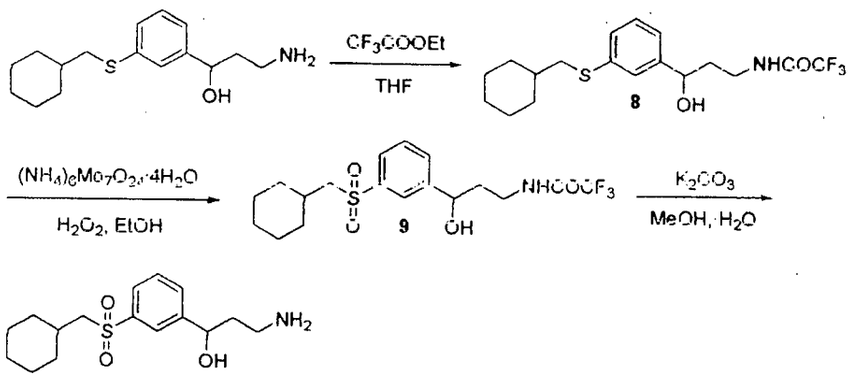
EJEMPLO 9

PREPARACION DE 3-AMINO-1-(3-(CICLOHEXILMETILSULFONIL) FENIL)PROPAN-1-OL



Se preparó 3-amino-1-(3-ciclohexilmetil sulfonil) enil)propan-1-ol de acuerdo con el método ilustrado en el Esquema 4.

ESQUEMA 4



Etapa 1: Se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos a una solución del Ejemplo 8 (0,411 gramos, 1,47 milimoles) y etil triflúor acetato (0,5 mL, 4,19 milimoles) en THF anhidro. Se concentró a la mezcla bajo presión reducida para dar triflúor acetamida 8 como un aceite incoloro, el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (0,545 gramos, 99%).

Etapa 2: La oxidación de tioéter 8 de acuerdo con el método utilizado en el Ejemplo 3, seguido por purificación mediante cromatografía por vaporización (gradiente 20% a 60% EtOAc - hexanos) dio sulfona 9 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,472 gramos, 80%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (br.t, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,75 (dt, J = 1,4, 7,6 0Hz, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,57 (br.s, 1H), 4,71 (dd, J = 4,5, 7,6 Hz), 3,18-3,32 (m, 2H), 3,15 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,67-1,90 (m, 5H), 1,46-1,61 (m, 3H), 0,94-1,18 (m, 5H).

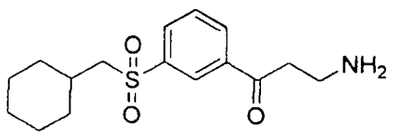
Etapa 3: Se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas a una mezcla de sulfona 9 (0,472 gramos, 1,16 milimoles) y K_2CO_3 (0,583 gramos, 4,22 milimoles) en MeOH:H_2O (2:1). Se concentró a la mezcla bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (30% a 80% de gradiente NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2 7N al 10%) dio el Ejemplo 9 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,254 gramos, 71%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,67-7,72 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,77 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,76-1,90 (m, 5H), 1,57-1,71 (m, 3H), 1,13-1,30 (m, 3H), 1,01-1,15 (m, 2H) ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ 147,7, 140,4, 131,1, 129,3, 126,3, 124,8, 71,4, 62,1, 41,4, 38,3, 33,1, 32,8, 25,7; RP-HPLC **pureza** 96% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 312,48 $[M+H]^+$.

28

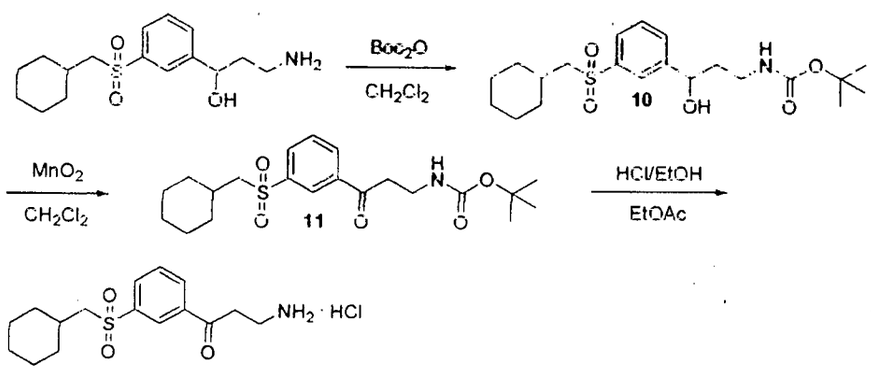
EJEMPLO 10

PREPARACION DE 3-AMINO-1-(3-(CICLOHEXILMETIL SULFONIL) FENIL) PROPAN-1-ONA



Se preparó 3-amino-1-(3-ciclohexilmetil sulfonil) enil)propan-1-ona de acuerdo con el método ilustrado en el Esquema 5.

ESQUEMA 5



Etapa 1: Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora a una solución del Ejemplo 9 (0,115 gramos, 0,368 milimoles) y Boc_2O (0,0962 gramos, 0,441 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro. Se extrajo los solventes bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por vaporización (gradiente 20% a 70% EtOAc - hexanos) dio el carbamato 10 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,129 gramos, 85%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (br.s, 1H), 4,79 (dd, J = 3,3, 10,0 Hz, 1H), 3,54 (br.t, 1H), 3,14 (dt, J = 4,7, 14,5 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,78-

1,88 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,56–1,70 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,98-1,30 (m, 5H).

Etapa 2: Se agitó a temperatura ambiente durante 16 hors a una mezcla de alcohol 10 (0,129 gramos, 0,313 milimoles) y MnO_2 (0,807 gramos, 9,28 milimoles) en CH_2Cl_2 anhidro. Se filtró a la mezcla a través de Celite y se concentró al filtrado bajo presión reducida para dar la quetona 11 como un aceite incoloro, el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento (0,113 gramos, 86%).

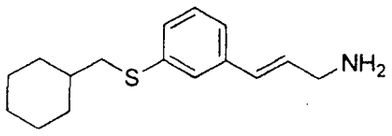
Etapa 3: A una solución de carbamato 11 (0,113 gramos, 0,277 milimoles) en EtOAc (5 mL) se agregó HCl etanólico (7,4 M, 2,0 mL) y se agitó a la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó hexano a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 2 horas adicionales. Se recogió al precipitado mediante filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío para dar el hidrocloruro del Ejemplo 10 como un polvo blanco.

Rendimiento (0,060 gramos, 62%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (t, J = 1,6 Hz, 1H), **8,35** (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,2, 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,80-1,94 (m, 3H), 1,57-1,72 (m, 3H), 1,04-1,32 (m, 5H); RP-HPLC **pureza** 97,8% (Area Bajo la Curva); ESI MS m/z 310,52 $[M+H]^+$.

292

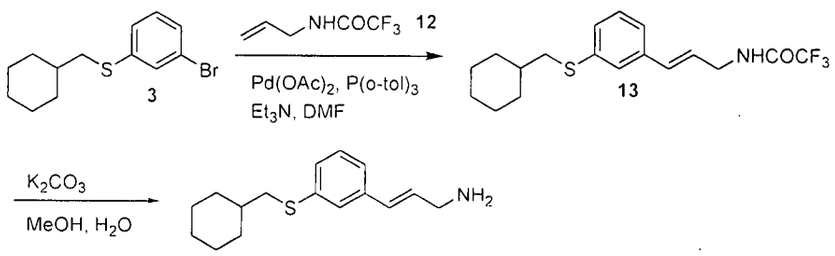
EJEMPLO 11

PREPARACION DE (E)-3-(3-(CICLOHEXILMETILTIO)FENIL)PROP-2-EN-1-AMINA



Se preparó (E)-3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)prop-2-en-1-amina de acuerdo con el método ilustrado en el Esquema 6.

Esquema 6



Etapa 1: Se realizó la desgasificación de una solución de bromuro 3 (0,432 g, 1,52 mmol), trifluoroacetamida 12 (0,380 g, 2,48 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,040 g, 0,130 mmol) y trietilamina (3 mL) en DMF anhidrosa mediante burbujeo de argón durante 3 min. Se agregó acetato de Paladio (II), se realizó un burbujeo de argón a través de la mezcla de reacción durante 30 segundos y se aplicó vacío/argón tres veces. Se calentó la mezcla de reacción en argón a 90 °C durante 4 h, seguidamente se agitó a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se concentró la mezcla a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 30%) produjo alqueno 13 en forma de aceite amarillo claro el cual cristalizó después de permanecer en reposo.

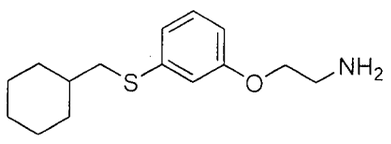
283

Rendimiento (0,30 g, 55%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,30 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,14 (dt, J = 2,0, 6,7 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 6,37 (br.s, 1H), 6,16 (dt, J = 6,5, 15,7 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,47-1,59 (m, 1H), 1,09-1,28 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H).

Etapa 2: Se realizó la desprotección de la trifluoroacetamida 13 siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 para producir el Ejemplo 11 en forma de aceite incoloro. Rendimiento (0,089 g, 40%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30-7,33 (m, 1H), 7,13-7,23 (m, 3H), 6,48 (dt, J = 1,4, 15,8 Hz, 1H), 6,33 (dt, J = 6,1, 15,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 1,4, 6,1 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,10-1,29 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 95,4% (AUC); ESI MS m/z 262,62 [M+H]+.

EJEMPLO 12

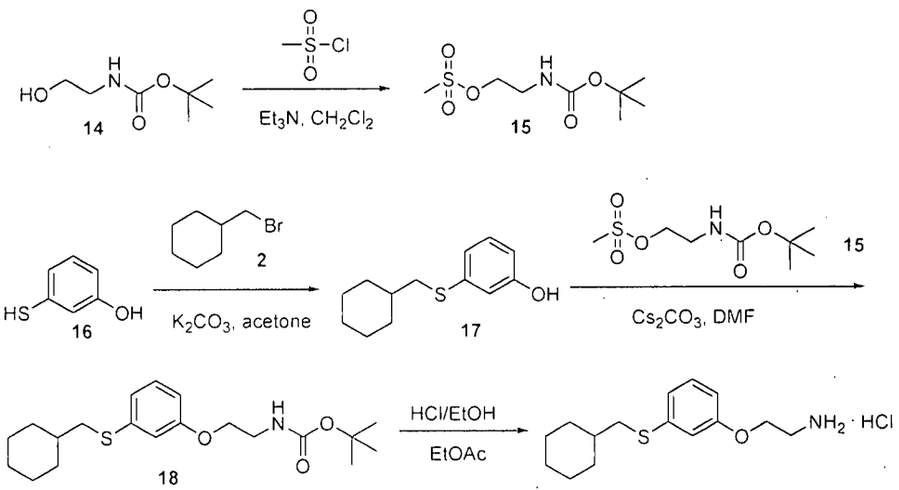
Preparación de 2-(3-(ciclohexilmetiltio) fenoxi) etanamina



Se preparó 2-(3-(Ciclohexilmetiltio) fenoxi) etanamina siguiendo el método que aparece en el Esquema 7.

284

Esquema 7



Etapa 1: Se agregó terc-Butil 2-hidroxietilcarbamato (14) (5,5 mL, 35,5 mmol) a una solución de metanosulfonil cloruro (4,0 mL, 51,5 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso seguido de Et_3N (7 mL, 50,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se lavó la solución con HCl acuoso (0,5M), salmuera, $NaHCO_3$ saturado, se secó con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró a presión reducida para producir mesilato crudo 15 en forma de aceite amarillo, el cual se usó sin purificación adicional.

Rendimiento (8,5 g, cuant); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,91 (br s, 1H), 4,27 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,46 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2: La alquilación de 3-mercaptofenol 16 con bromuro 2 siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 produjo fenol 17 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,848 g, cuant.); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,595 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,51-6,54 (m, 1H), 6,44 (ddd, J = 0,8, 2,3, 8,0 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 3H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,06-1,20 (m, 3H), 0,86-1,00 (m, 2H).

285

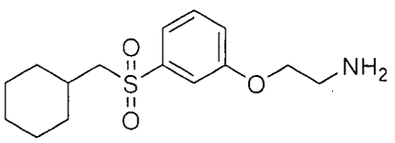
Etapa 3: Se agregó mesilato crudo 15 (0,910 g, 3,80 mmol) a una mezcla agitada de fenol 17 (0,745 g, 3,35 mmol) y carbonato de cesio (1,373 g, 4,21 mmol) en DMF anhidrosa. Se agitó la mezcla de reacción a 60 °C durante 2 hr, seguidamente a 40 °C durante 20 hrs. Se diluyó la mezcla con agua y y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas con $MgSO_4$ anhidroso, filtradas y concentradas a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 40%) produjo una mezcla de carbamato 18 y fenol sin reaccionar 17 (3,5:1 molar) en forma de aceite incoloro, el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional. Rendimiento (0,874 g, 71%).

Etapa 4: La desprotección de carbamato 18 se realizó siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 con las excepciones siguientes. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h, seguidamente se concentró a presión reducida y se trituró el residuo con CH_2Cl_2. Se recogió el precipitado mediante filtración y se secó en vacío para producir el hidrocloruro del Ejemplo 12 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,127 g, 61%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,79 (ddd, J = 1,0, 2,3, 8,4 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,11-1,29 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 99.7% (AUC); ESI MS m/z 266,43 [M+H]+.

EJEMPLO 13

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



Se preparó 2-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil) fenoxi) etanamina siguiendo el método usado en el Ejemplo 3.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 2-(3-(ciclohexilmetiltio)fenoxi)etilcarbamato (18) siguiendo el método usado en el Ejemplo 3, seguida de cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 50%), produjo una mezcla de terc-butil 2-(3-(ciclohexil metilsulfonil)fenoxi)etilcarbamato y 3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenol (3,5:1 fracción molar) en forma de aceite incoloro, el cual se usó en el próximo paso sin purificación. Rendimiento (0,231 g, 97%).

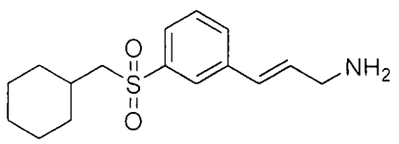
Etapa 2: La desprotección de terc-butil 2-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenoxi)etilcarbamato crudo siguiendo el método usado en el Ejemplo 12, excepto que se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con EtOAc y hexanos, produjo el hidrocloruro del Ejemplo 13 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,101 g, 67%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 1H), 7,35 (ddd, J = 1,4, 2,5, 7,6 Hz, 1H), 4,32 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,79-1,90 (m, 3H), 1,57-1,72 (m, 3H), 1,14-1,31 (m, 3H), 1,15-1,14 (m, 2H); ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ 158,7, 141,8, 130,8, 120,7, 120,0, 113,4, 64,7, 61,9, 39.0, 33,1, 32,8, 25,7; RP-HPLC

pureza 99.6% (AUC); ESI-MS m/z 298,52 [M+H]+.

EJEMPLO 14

Preparación de (E)-3-(3-(ciclohexilmetil sulfonil) fenil)prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil) fenil) prop-2-en-1-amina siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 3 y 11.

Etapa 1: El acoplamiento de Heck de 1-bromo-3-(ciclohexilmetilsulfonil)benceno y alil trifluoro acetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 11 produjo (E)-N-(3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,220 g, 68%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 15,85 Hz, 1H), 6,59 (br.s, 1H), 6,28 (dt, J = 6,3, 15,8 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,97 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 1,94-2,15 (m, 1H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,55-1,71 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 3H).

Etapa 2: La desprotección de (E)-N-(3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9, seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea (10% a 75% de gradiente 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 10%), produjo el Ejemplo 14 en forma de aceite incoloro.

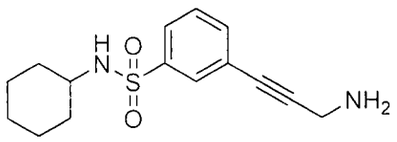
Rendimiento (0,096 g, 58%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91

288

(t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,61-6,67 (m, 1H), 6,51 (dt, J = 5,7, 16,0 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 1,4, 5,7 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 1,77-1,91 (m, 3H), 1,57-1,70 (m, 3H), 1,14-1,31 (m, 3H), 1,10-1,14 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 98,6% (AUC); ESI-MS m/z 294,55 [M+H]+.

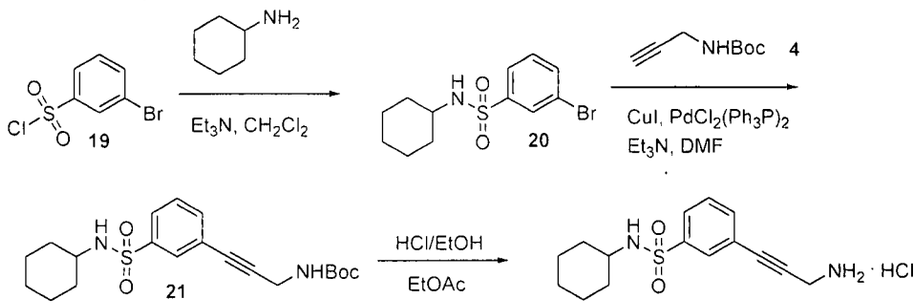
EJEMPLO 15

Preparación de 3-(3-aminoprop-1-inil)-N-ciclohexil bencenosulfonamida



Se preparó 3-(3-Aminoprop-1-inil)-N-ciclohexil bencenosulfonamida siguiendo el método que aparece en el Esquema 8.

Esquema 8



Etapa 1: Se agregó ciclohexilamina (0,5 mL, 4,37 mmol) en atmósfera de argón a una solución de sulfonil cloruro 19 (1,064 g, 4,16 mmol) y trietilamina (0,65 mL, 4,66 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 mins. Se dividió la mezcla entre CH_2Cl_2 y NH_4Cl acuoso (25%), se extrajo la capa acuosa con CH_2Cl_2, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera; se secó con $MgSO_4$ anhidroso, se filtró y concentró el filtrado a presión reducida

284

para producir sulfonamida 20 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,39 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J = 1,2, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,68 (ddd, J = 1,0, 1,8, 8,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,10-3,22 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,05-1,31 (m, 5H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de bromuro de arilo 20 con alquino 4 siguiendo el método usado en el Ejemplo 1, seguido de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 20% a 50%), produjo alquino 21 en forma de aceite amarillo.

Rendimiento (0,305 g, 53%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 1,0, 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,78 (br.s, 1H), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,40-1,55 (m, 10H), 1,02-1,31 (m, 5H).

Etapa 3: Se realizó la desprotección de carbamato 21 siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 con la siguiente excepción. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h y seguidamente se concentró a presión reducida. Se trituró el residuo con EtOAc y se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó en vacío para producir el hidrocloruro del Ejemplo 15 en forma de sólido de color claro.

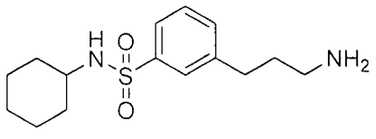
Rendimiento (0,183 g, 79%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,96-

290

3,04 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 4H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,07-1,25 (m, 5H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 143,3, 135,1, 129.6, 129.55, 127,3, 122,6, 84,9, 82,1, 52,8, 33,7, 29.5, 25,1, 24,8; RP-HPLC **pureza** 99,2% (AUC); ESI-MS m/z 293,49 [M+H]+.

EJEMPLO 16

Preparación de 3-(3-aminopropil)-N-ciclohexil bencenosulfonamida



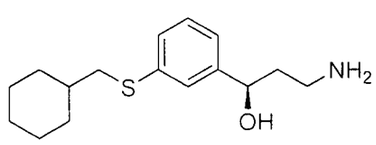
Se preparó 3-(3-Aminopropil)-N-ciclohexil benceno sulfonamida siguiendo el método usado para el Ejemplo 4.

Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 15 siguiendo el método usado para el Ejemplo 4 produjo el hidrocloruro del Ejemplo 16 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,0780 g, 87%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68-7,75 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 4H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,07-1,24 (m, 5H); RP-HPLC **pureza** 96,0% (AUC); ESI-MS m/z 297,55 [M+H]+.

EJEMPLO 17

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

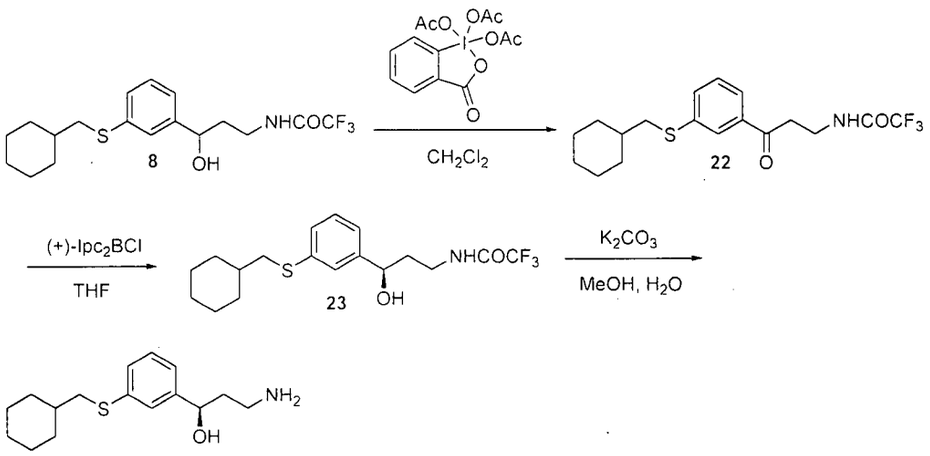


Se preparó (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexil metiltio) fenil)propan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema

291.

9.

Esquema 9



Etapa 1: Se agregó periodinano de Dess-Martin (0,861g, 2,03 mmol) en atmósfera de argón a una solución agitada de alcohol 8 (0,78 g, 2,08 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 40%) para producir quetona 22 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,306 g, 39%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (br.s, 1H), 3,78 (q, J = 5,9 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 1H), 1,09-1,29 (m, 3H), 0,96-1,09 (m, 2H).

Etapa 2: Se realizó la preparación de una solución de (+)-diisopinocamfeilcloroborano ((+)-Ipc_2BCl). A una solución glacial de (-)-δ-pineno (7,42 g, 54,56 mmol) en hexanos (5 mL) en argón se agregó complejo cloroborano-metil sulfuro (2,55 mL, 24,46

292

mmol) durante más de 1,5 min. Se agitó la mezcla durante 2,5 min, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y seguidamente se calentó a 30°C durante 2,5 h. La solución obtenida fue aproximadamente 1,6 M.

Se agregó una solución de (+)-Ipc_2BCl (1,6 M, 2,2 ml, 3,52 mmol) en argón a una solución de quetona 22 (0,300 g, 0,803 mmol) en THF anhidroso y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se dividió la mezcla entre $NaHCO_3$ saturado y THF y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera; se secó con $MgSO_4$ anhidroso, se filtró y concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 50%) para producir (R)-alcohol 23 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,039 g, 13%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (br.s, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 7,21 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 1H), 4,83 (dd, J = 4,1, 8,4 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 2,82 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,33 (br.s, 1H), 1,84-2,20 (m, 4H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,08-1,28 (m, 3H), 0,96-1,08 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de trifluoroacetamida 23 siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea (10% a 100% de gradiente 7N $NH_3/MeOH/CH_2Cl_2$ - CH_2Cl_2 10%), produjo el Ejemplo 17 en forma de aceite incoloro.

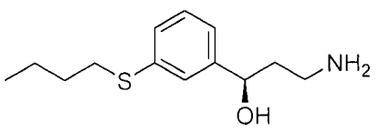
Rendimiento (0,029 g, 98%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 1,6,

203

7,8 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,68 (dd, J = 5,3, 8,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,63-2,78 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,13-1,30 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H); ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ 145,4, 137,0, 127,8, 126,5, 125,2, 122,3, 71,2, 40,9, 39,6, 37,6, 36,9, 31,9, 25,5, 25,2; RP-HPLC **pureza** 91,4% (AUC); ESI-MS m/z 280,52 [M+H]+.

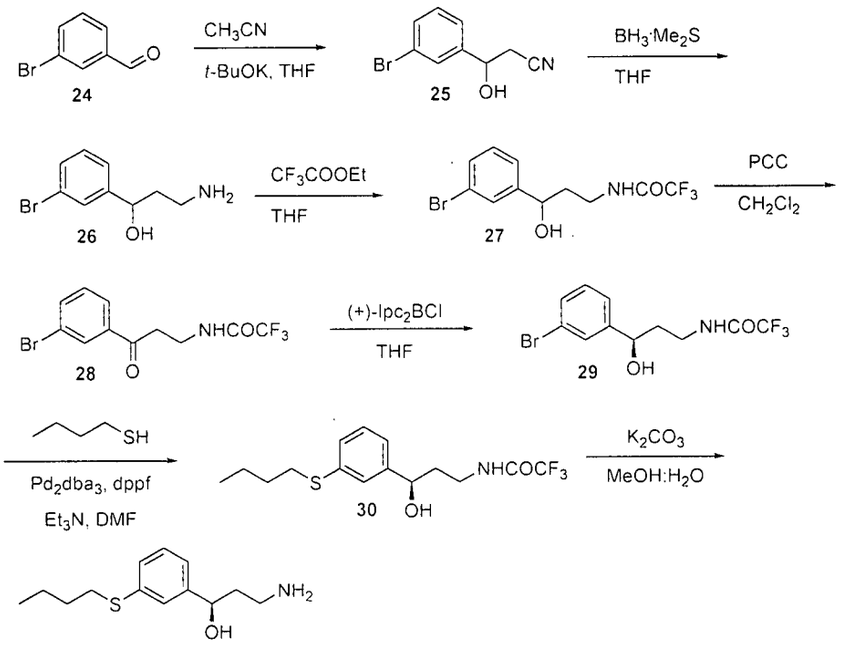
EJEMPLO 18

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



Se preparó (R)-3-Amino-1-(3-(butiltio)fenil) propan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 10.

Esquema 10



Etapa 1: A una solución agitada fría (-50°C) de terc-butóxido de potasio (1M/THF, 703 mL, 703 mmol) en argón se agregó

294

CH_3CN (27,73 g, 675,6 mmol) vía jeringa durante más de 5 min y se agitó la mezcla de reacción a -50°C durante 30 min. Se agregó una solución de 3-bromobenzaldehído (24) (100 g, 540,5 mmol) en THF anhidroso durante más de 5 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a -50°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se dividió la mezcla entre THF y NH_4Cl (25%), se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó con Na_2SO_4 anhidroso y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida y se secó el residuo in vacuo de un día para otro para producir hidroxinitrilo 25 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (117,6 g, 96%); ^1H 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), 2,94-2,80 (m, 2H).

Etapa 2: A una solución de hidroxinitrilo 23 (117,5 g, 519,8 mmol) en THF anhidroso en argón se agregó lentamente borano-metilsulfuro (68 mL, 675,7 mmol) durante más de 30 min vía embudo de goteo. Se calentó la mezcla de reacción en reflujo durante 2,5 hr y seguidamente se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó lentamente una solución de HCl (1,25M en EtOH, 350 mL) durante 30 min y se concentró la mezcla a presión reducida. Se agregó agua (400 mL) y se ajustó el pH de la mezcla hasta 12 con NaOH acuoso (50% peso). Se extrajo el producto con CH_2Cl_2 (500 mL), se secó el extracto con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró a presión reducida para producir hidroxiamina 26 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (104 g, 87%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49

295

(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 3: A una solución enfriada (0°C) de 3-amino-1-(3-bromofenil)propan-1-ol (24) (40 g, 173,8 mmol) en MTBE se agregó etil trifluoroacetato (28 mL, 234,7 mmol) durante más de 7 min y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 50 min. La concentración a presión reducida produjo trifluoroacetamida 27 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (55,35 g, 98%); ^{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 4: A una solución de bromuro de arilo 27 (1,055 g, 3,23 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó clorocromato de piridinio (0,915 g, 4,20 mmol) y celita (1,96 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, 50 min seguidamente se agregó una segunda porción de clorocromato de piridinio (0,4936 g, 2,30 mmol). Se mantuvo la agitación durante 1 h, se retiraron los sólidos mediante filtración a través de celita. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 10% a 50%) para producir quetona 28 en forma de sólido blanco. Rendimiento (0,647 g, 62%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1H), 8,06 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,6, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa 5: A una solución glacial de quetona 28 (0,647 g, 1,99

296

mmol) en THF en atmósfera de argón se agregó (+)-Ipc_2B-Cl recién preparado (2,5 mL de una solución 1,6 M en hexano, 4,0 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se agregó solución (+)-Ipc_2B-Cl adicional (1 mL, 1,67 mmol) y se agitó la mezcla durante 2,5 h. Se dividió la mezcla de reacción entre $NaHCO_3$ y EtOAc acuoso saturado. Los productos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 10 a 100%) produjo (R)-N-(3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoro acetamida (29) en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,62 g, 95%): ^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 6: Se desoxigenó una solución de bromuro 29 (0,333 g, 1,02 mmol) en DMF anhidrosa mediante burbujeo de argón durante 7 min. Se agregó difenilfosfinoferroceno (0,137 g, 0,248 mmol), tris(dibencilideneacetona) dipaladio (0) (0,064 g, 0,070 mmol) y Et_3N (1 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla se desoxigenó mediante burbujeo de argón durante 2 min más seguido de aplicación alterna de vacío y argón tres veces. Se agitó la mezcla de reacción en argón durante 5 min, se agregó n-butil mercaptan (0,5 mL, 4,68 mmol) y se agitó la reacción en argón a +70 °C durante 20 hrs. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía

instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 20% a 30%) produjo tioéter 30 en forma de aceite incoloro.

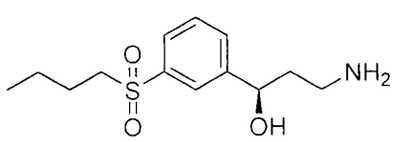
Rendimiento (0,102 g, 30%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (br.s, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 5,34 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 3,19-3,24 (m, 2H), 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,32-1,42 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7: La desprotección de trifluoroacetamida 30 siguiendo el método usado en el Ejemplo 9, seguido de la purificación hecha con cromatografía instantánea (20% a 100% de 10% gradiente 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2), produjo el Ejemplo 18 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,033 g, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,14 (dt, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 5,3, 8,0 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 2H), 1,76-1,91 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ 146,2, 137,2, 128,6, 127,5, 126,1, 123,1, 72,1, 41,4, 38,4, 32,7, 31,2, 21,7, 12,7; RP-HPLC **pureza** 92,8% (AUC); ESI-MS m/z 240,14 [M+H]+.

EJEMPLO 19

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



Se preparó (R)-3-Amino-1-(3-(butilsulfonil) fenil) propan-1-ol siguiendo el método usado en los Ejemplos 3 y 9.

298

Etapa 1: La oxidación de (R)-N-(3-(3-(butiltio)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoro acetamida (30) siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 20% a 50%) produjo (R)-N-(3-(3-(butilsulfonil)fenil)-3-hidroxi propil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,070 g, 87%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,53 (br. s, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 3,1, 9.2 Hz, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,46 (br.s, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,60-1,68 (m, 2H), 1,31-1,41 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

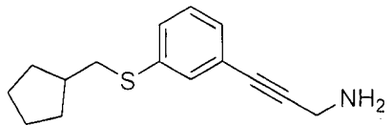
Etapa 2: La desprotección de (R)-N-(3-(3-(butilsulfonil)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9, seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea (50% a 100% de gradiente 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 10%), produjo el Ejemplo 19 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,049 g, 95%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,60 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,86 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 2H), 1,85 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,33-1,43 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN (CD_3OD, 100 MHz) δ 147,7, 139.4, 131,2, 129.3, 126,6, 125,1, 71,4, 55,3, 41,4, 38,3, 24,7, 21,2, 12,6; RP-HPLC **pureza** 95,8% (AUC); ESI-MS m/z 272,44 [M+H]+.

299

EJEMPLO 20

Preparación de 3-(3-(Ciclopentilmetiltio) fenil) prop-2-in-1-amina



Se preparó 3-(3-(Ciclopentilmetiltio) fenil). prop-2-In-1-amina usando el método siguiente.

Etapa 1: Se agitó una mezcla de ciclopentilmetil metanosulfonato (1,2 g, 7,3 mmol), 3-bromobencenotiol (1) (1,26 g, 6,64 mmol) y carbonato de potasio (1,83 g, 13,28 mmol) en acetona a temperatura ambiente durante 16 hrs. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y etil acetato. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró el filtrado in vacuo. Se agregó borohidruro de sodio (0,13 g, 3,3 mmol) a una solución del residuo en isopropanol, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1h y se concentró in vacuo. Se disolvió el residuo en diclorometano y se retiraron los sólidos mediante filtración. Se concentró el filtrado in vacuo. La purificación hecha con cromatografía instantánea (hexanos), produjo (3-bromofenil) (ciclopentilmetil) sulfano) en forma de aceite amarillo.

Rendimiento (0,98 g, 54%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,24 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,11 (sept, 7,6 Hz, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de (3-

bromofenil)(ciclopentilmetil)sulfano) con 2,2,2-trifluoro-N-(prop-2-inil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 1, seguido de purificación mediante cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 5% a 20%) produjo N-(3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)prop-2-inilo)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de sólido rojo.

Rendimiento (0,63 g, 51%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,37 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,49 (brs, 1H), 4,37 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (sept, 1H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,22-1,34 (m, 2H).

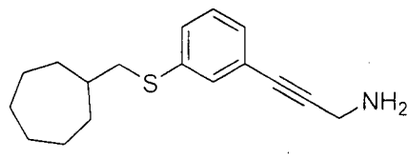
Etapa 3: Se realizó la desprotección de N-(3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 1, excepto lo siguiente. Se concentró la mezcla de reacción in vacuo y el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso/salmuera. Se secó la capa orgánica con $MgSO_4$ anhidroso, se filtró y el residuo se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (10% a 50% de 10% gradiente 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2) produjo el Ejemplo 20 en forma de aceite rojo.

Rendimiento (0,100 g, 89%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,35 (m, 1H), 7,19-7,26 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,90 (d, J = 7,2Hz, 2H), 2,09 (sept, J = 7,2 Hz, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,48-1,68 (m, 6H), 1,22-1,32 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 94,7% (AUC); ESI-MS m/z 246,45 [M+H]+.

30

EJEMPLO 21

Preparación de 3-(3-(Cicloheptilmetiltio) fenil) prop-2-in-1-amina



Se preparó 3-(3-(Cicloheptilmetiltio) fenil)prop-2-in-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 20.

Etapa 1: La alquilación de tiol 1 con cicloheptilmetil metanosulfonato siguiendo el método usado en el Ejemplo 20 produjo (3-bromofenil) (cicloheptilmetil)sulfano en forma de aceite incoloro. Rendimiento (2,5 g, 80%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 3H), 1,36-1,60 (m, 6H), 1,24-1,36 (m, 2H).

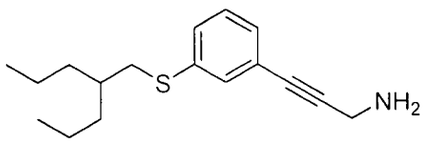
Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de (3-bromofenil)(cicloheptilmetil)sulfano con 2,2,2-trifluoro-N-(prop-2-inil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 20 produjo, después de purificación con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 5% a 20%) N-(3-(3-(cicloheptilmetiltio)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de sólido rojo.

Rendimiento (0,86 g, 47%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33-7,50 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 4,38 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,82 (d, 6,8 Hz, 2H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,60-1,78 (m, 3H), 1,36-1,60 (m, 6H), 1,22-1,36 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de N-(3-(3-(cicloheptilmetiltio)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 20 seguido de la purificación hecha con cromatografía instantánea (0% a 50% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2- CH_2Cl_2 10%) produjo el Ejemplo 21 en forma de sólido rojo. Rendimiento (0,075 g, 67%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31-7,34 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H), 1,58-1,78 (m, 3H), 1,35-1,58 (m, 8H), 1,24-1,35 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 92,7% (AUC); ESI-MS m/z 274,54 [M+H]+.

EJEMPLO 22

Preparación de 3-(3-(2-propilpentiltio) fenil) prop-2-in-1-amina



Se preparó 3-(3-(2-Propilpentiltio)fenil)prop-2-in-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 20.

Etapa 1: La alquilación de tiol 1 con 2-propilpentil metanosulfonato siguiendo el método usado en el Ejemplo 20 produjo (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (2,5 g, 80%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,10 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,24-1,46 (m, 8H), 0,89 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano con 2,2,2-trifluoro-N-(prop-2-inil)acetamida

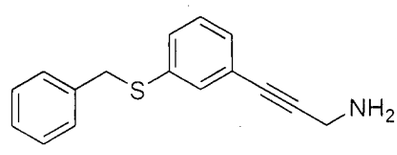
siguiendo el método usado en el Ejemplo 20, seguido de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 5% a 20%) produjo 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentiltio) fenil)prop-2-inil)acetamida en forma de aceite rojo.

Rendimiento (0,84 g, 53%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,36 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,18-7,21 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,37 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,89 (d, 6,4 Hz, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,22-1,46 (m, 8H), 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)prop-2-inil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 20, seguido de la purificación hecha con cromatografía instantánea (0% a 50% de 7N gradiente NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2- CH_2Cl_2 10%) produjo el Ejemplo 22 en forma de sólido rojo. Rendimiento (0,093 g, 78%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,34 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,47 (brs, 2H), 1,26-1,43 (m, 8H), 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 6H); RP-HPLC **pureza** 96,4% (AUC); ESI-MS m/z 276,53 [M+H]+.

EJEMPLO 23

Preparación de 3-(3-(benciltio)fenil)prop-2-in-1-amina



Se preparó 3-(3-(Benciltio)fenil)prop-2-in-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 20.

Etapa 1: La alquilación de tiol 1 con bromuro de bencilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 20 produjo bencil(3-

bromofenil)sulfano en forma de aceite amarillo. Rendimiento (2,85 g, 95%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 6H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,10 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H).

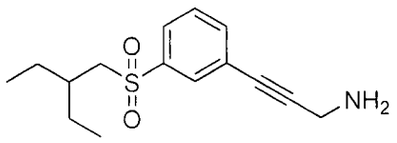
Etapa 2: El acoplamiento de Sonogashira de bencil(3-bromofenil)sulfano con 2,2,2-trifluoro-N-(prop-2-inil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 20, seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 5% a 20%) produjo N-(3-(3-(benciltio)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoro acetamida en forma de sólido amarillo.

Rendimiento (0,56 g, 45%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,38 (m, 1H), 7,16-7,30 (m, 8H), 6,64 (brs, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 2H).

Etapa 3: La desprotección de N-(3-(3-(benciltio)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 20, seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea cromatografía instantánea (0% a 50% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2- CH_2Cl_2 10%) produjo el Ejemplo 23 en forma de sólido rojo. Rendimiento (0,117 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,38 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,13-7,26 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,42 (br.s, 2H); RP-HPLC **pureza** 93,1% (AUC); ESI-MS m/z 254,51 [M+H]+.

EJEMPLO 24

Preparación de 3-(3-(2-etilbutilsulfonil) fenil) prop-2-in-1-aminal



Se preparó 3-(3-(2-Etilbutilsulfonil) fenil) prop-2-in-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 6 y 19.

Etapa 1: La oxidación de N-(3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 seguido de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 20% a 50%) produjo N-(3-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,202 g 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (brs, 2H), 2,97 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 2,96 - 3,02 (m, 1H), 1,38 - 1,54 (m, 4H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 2: La desprotección de N-(3-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)prop-2-inil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 20 seguida de la purificación hecha con cromatografía instantánea (0% a 100% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 10%) produjo el Ejemplo 25 en forma de sólido rojo.

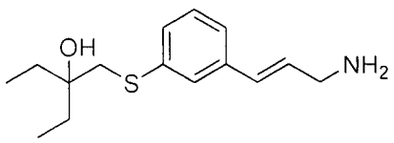
Rendimiento (0,055 g, 35%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,66 (brs, 2H),

306

2,98 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,89 (sept, 6,0 Hz, 1H), 1,52 (brs, 2H), 1,40 - 1,48 (m, 4H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 6H); RP-HPLC **pureza** 96,8% (AUC); ESI-MS m/z 280,50 [M+H]+.

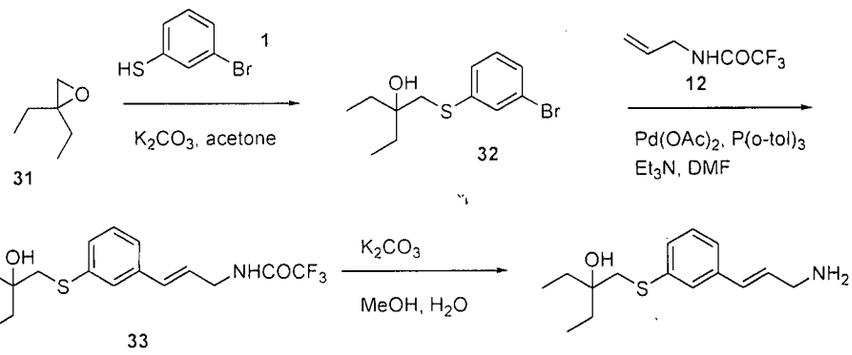
EJEMPLO 25

Preparación de (E)-3-((3-(3-aminoprop-1-enil) feniltio)metil)pentan-3-ol



Se preparó (E)-3-((3-(3-Aminoprop-1-enil) feniltio) metil)pentan-3-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 11.

Esquema 11



Etapa 1: La reacción de 2,2-dietiloxirano (31) con 3-bromobencenotiol (1) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1 produjo 3-((3-bromofeniltio)metil)pentan-3-ol (32) en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,2 g, 78%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,08 (s, 2H), 1,55-1,62 (m, 4H), 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 2: Se realizó la desgasificación de una mezcla de bromuro 32 (0,25 g, 0,76 mmol), N-alil-2,2,2-trifluoroacetamida

(12) (0,15 g, 1,0 mmol), tri-(o-tolil)fosfina (0,0631 g, 0,207 mmol), Pd(OAc)2 (0,025 g, 0,1 mmol), Et_3N (1 mL, 7 mmol) y DMF anhidrosa mediante burbujeo con argon y seguidamente se calentó a 85 °C durante 18 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida. Se agregó EtOAc al residuo y se retiró el precipitado obtenido mediante filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 30 a 50%) produjo (E)-N-(3-(3-(2-etil-2-hidroxibutiltio)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida (33) en forma de aceite amarillo.

Rendimiento (0,25 g, 91%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 6,48 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,25 (dt, J = 16, 6,0 Hz, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,24-1,48 (m, 4H), 0,77 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

Etapa 3: A una solución de trifluoroacetamida 33 (0,24 g, 0,66 mmol) en MeOH se agregó K_2CO_3 (1,0 g, 7,0 mmol). Se agregó agua hasta disolver todo el material. Se agitó la mezcla en argón a temperatura ambiente durante 18 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo se dividió entre MTBE y salmuera. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir el Ejemplo 25 en forma de aceite amarillo claro.

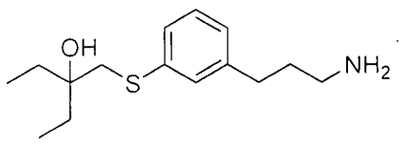
Rendimiento (0,160 g, 91%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (s, 1H), 7,20-7,24 (m, 3H), 6,49 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 16, 6,0 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,39 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,05

306

(s, 2H), 1,56-1,62 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 26

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



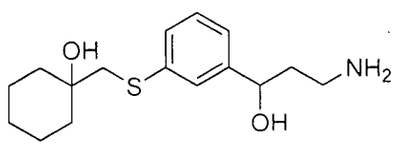
Se preparó 3-((3-(3-Aminopropil)feniltio) metil) pentan-3-ol siguiendo el método descrito en el Ejemplo 4.

La hidrogenación del Ejemplo 25 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 4 produjo el Ejemplo 26 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,12 g, 60%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15-7,23 (m, 3H), 7,00-7,02 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,55-1,61 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 27

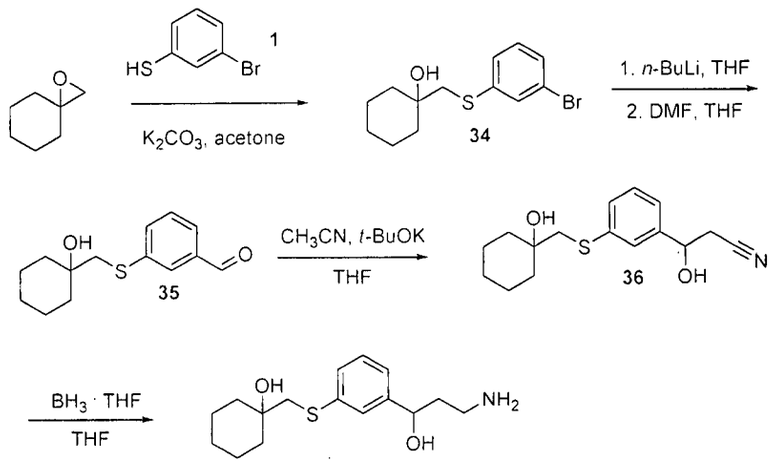
Preparación de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) feniltio)metil)ciclohexanol



Se preparó 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) feniltio)metil)ciclohexanol siguiendo el método que aparece en el Esquema 12.

309

Esquema 12



Etapa 1: La reacción de 1-oxaspiro[2,5]octano con 3-bromobencenotiol (1) siguiendo el método del Ejemplo 25 produjo 1-((3-bromofeniltio)metil)ciclohexanol en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento (1,2 g, 45%); ^{1}H NMR (400 MHz, CDOD) δ 7,53 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,01 (s, 2H), 1,39-1,58 (m, 9H), 1,20-1,28 (m, 1H).

Etapa 2: La formilación de bromuro de arilo 34 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8 produjo benzaldehído 35 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,32 g, 32%); ^{1}H RMN (400 MHz, CDOD) δ 9,97 (s, 1H), 7,88 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,15 (s, 2H), 1,40-1,71 (m, 9H), 1,20-1,31 (m, 1H).

Etapa 3: La reacción de aldehído 35 con CH_3CN siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8 produjo hidroxinitrilo 36 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,26 g, 56%); ^{1}H RMN (400 MHz, CDOD) δ 7,37-7,45 (m, 2H), 7,29 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 5,00 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,74 (d, J = 6,4 Hz, 2H),

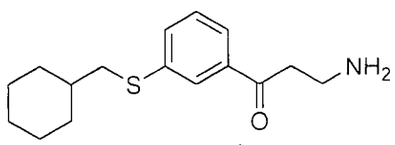
1,40-1,70 (m, 9H), 1,18-1,30 (m, 1H).

Etapa 4: La reducción de hidroxinitrilo 36 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8 produjo la amina libre del Ejemplo 27 en forma de aceite incoloro. Se hizo un burbujeo de gas HCl en la solución del Ejemplo 27 en MTBE. Se concentró la mezcla a presión reducida y se secó en vacío para producir el hidrocloruro del Ejemplo 27 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,26 g, 88%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 4,80 (dd, J = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 2,98-3,12 (m, 4H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 9H), 1,20-1,30 (m, 1H).

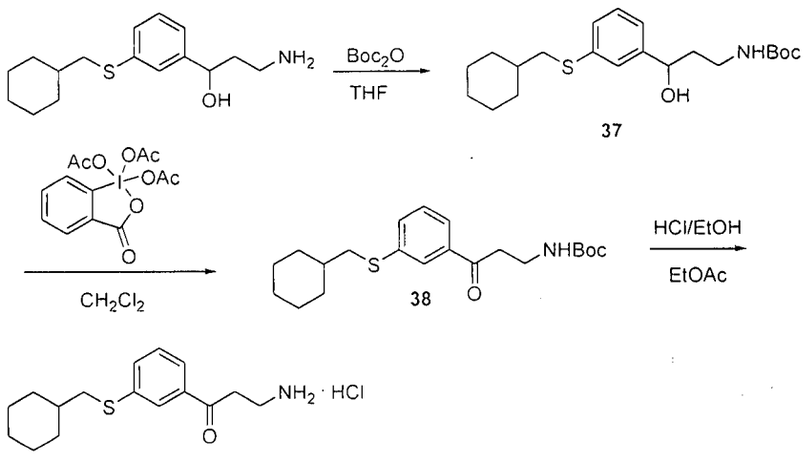
EJEMPLO 28

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio) fenil)propan-1-ona



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil) propan-1-ona siguiendo el método que aparece en el Esquema 13.

Esquema 13



Etapa 1: Se agitó una solución del Ejemplo 8 (1,7 g, 6,1 mmol) y Boc_2O (1,3 g, 6,1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso a temperatura ambiente durante 18 h y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 40% a 50%) produjo carbamato 37 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,8 g, 79%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (s, 1H), 7,13-7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,78-4,92 (m, 1H), 4,69 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 2,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,78-1,92 (m, 5H), 1,38-1,76 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,13-1,28 (m, 3H), 1,04-1,16 (m, 2H).

Etapa 2: Se agregó periodinano de Dess-Martin (2,1, 4,8 mmol) en atmósfera de argón a una solución agitada de alcohol 37 (1,8 g, 4,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 45% a 50%) para producir quetona 38 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,45 g, 81%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (dt, J = 6,4, 1,2 Hz, 1H), 746-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04-5,16 (m, 1H), 3,52 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,50-1,76 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,12-1,28 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución de carbamato 38 (0,19 g, 0,51 mmol) en EtOAc se agregó HCl etanólico (7,0M, 5,0 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 hr. Se

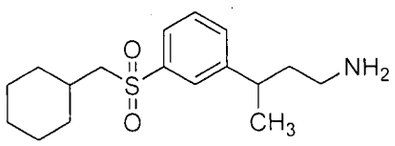
312

concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se agregó EtOAc y se sometió la mezcla a ultrasonido. Se recogió polvo blanco vía filtración y se secó para producir el hidrocloruro del Ejemplo 28 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,14 g, 86%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 7,6, 1,6, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 3H), 1,46-1,56 (m, 1H), 1,16-1,28 (m, 3H), 0,98-1,00 (m, 2H).

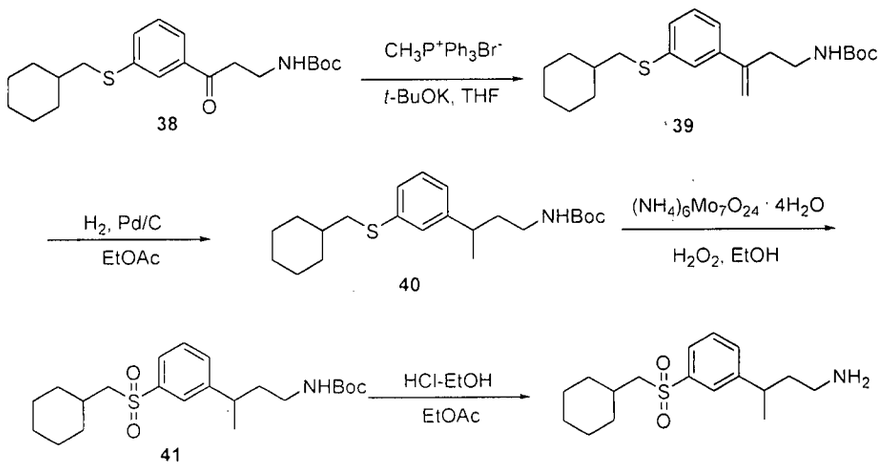
EJEMPLO 29

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil) fenil) butan-1-amina



Se preparó 3-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil) fenil) butan-1-amina siguiendo el método que aparece en el Esquema 14.

Esquema 14



313

Etapa 1: A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,4 g, 6,6 mmol) en THF se agregó t-BuOK (1M en THF, 7,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 90 min, se agregó una solución de quetona 38 (1,25 g, 3,35 mmol) en THF anhidroso. La mezcla obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 18 hrs y se dividió entre NH_4Cl saturado y MTBE. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 25 a 30%) produjo olefina 39 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,3 g, 24%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34-7,35 (m, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H), 6,44-6,54 (m, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 3,09-3,14 (m, 2H), 2,82 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,16-1,36 (m, 3H), 0,96-1,10 (m, 2H).

Etapa 2: La hidrogenación de la olefina 39 siguiendo el método usado en el Ejemplo 4 produjo terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)butilcarbamato (40) en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,08 g, 93%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 7;99 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 2,86-2,96 (m, 2H), 2,79 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66-2,76 (m, 1H), 1,87-1,91 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 5H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,18-1,26 (m, 6H), 0,96-1,06 (m, 2H).

Etapa 3: La oxidación de tioéter 40 siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produjo sulfona 41 en forma de sólido

blanco.

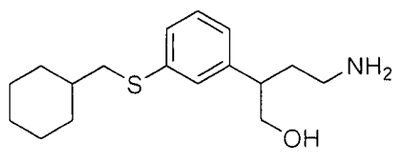
Rendimiento (0,088 g, 100%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72-7,74 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 2H), 6,54 (bs, ^{1}H), 3,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86-2,96 (m, 3H), 1,76-1,88 (m, 5H), 1,56-1,70 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,02-1,27 (m, 6H).

Etapa 4: La desprotección de carbamato 41 siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo el Ejemplo 29 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,07 g, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78-7,80 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 2H), 3,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,86-3,04 (m, 2H), 2,66-2,74 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,76-1,92 (m, 3H), 1,56-1,72 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02-1,30 (m, 5H).

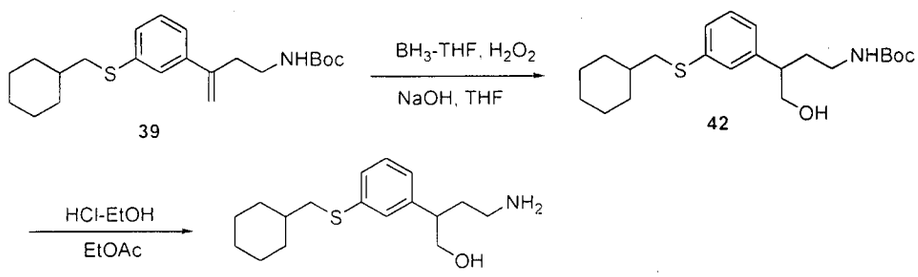
EJEMPLO 30

Preparación de 4-amino-2-(3-(ciclohexilmetil tio) fenil)butan-1-ol



Se preparó 4-Amino-2-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil) butan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 15.

Esquema 15



315

Etapa 1: A una solución de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)but-3-enilcarbamato (39) (0,16 g, 0,43 mmol) en THF se agregó BH_3.THF (1M en THF, 1,1 ml, 1,1 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 hr, se agregó NaOH acuoso (1M, 3,0 ml, 3,0 mmol) y se agitó la mezcla a 60 oC durante 2,5 hrs. H_2O_2 (3 ml, 30%) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó a 60 oC durante 2 hr adicionales. Se extrajo la mezcla de reacción con MTBE (2 x 50 ml). Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 50 a 75%) produjo alcohol 42 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,04 g, 24%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13-7,23 (m, 3H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,42-6,50 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 2H), 2,91 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,80 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 3H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,14-1,26 (m, 3H), 0,95-1,06 (m, 2H).

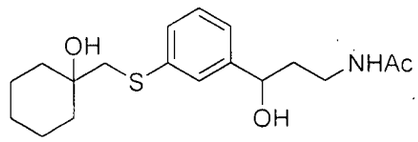
Etapa 2: La desprotección de carbamato 42 siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo el hidrocloruro del Ejemplo 30 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,03 g, 100%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17-7,27 (m, 3H), 7,02-7,06 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 2,70-3,82 (m, 5H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,74-2,00 (m, 3H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,14-1,30 (m, 3H), 0,98-1,06 (m, 2H).

316

EJEMPLO 31

Preparación de N-(3-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-4-hidroxibutil)acetamida



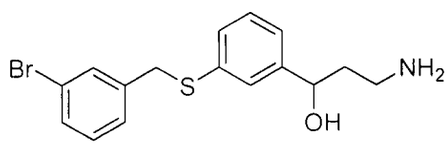
Se preparó N-(3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)-4-hidroxibutil)acetamida según se describe más adelante.

Se agitó una mezcla de Ejemplo 27 (0,2 g, 0,61 mmol), Ac_2O (0,4 g, 3,9 mmol) y trietilamina (0,31g, 3,1 mmol) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 50 a 60%) produjo el Ejemplo 31 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,15 g, 66%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6); δ 7,62 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 7,04-7,07 (m, 1H), 5,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,89 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,98-3,08 (m, 4H), 1,76 (s, 3H), 1,65 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 1,30-1,56 (m, 9H), 1,06-1,18 (m, 1H).

EJEMPLO 32

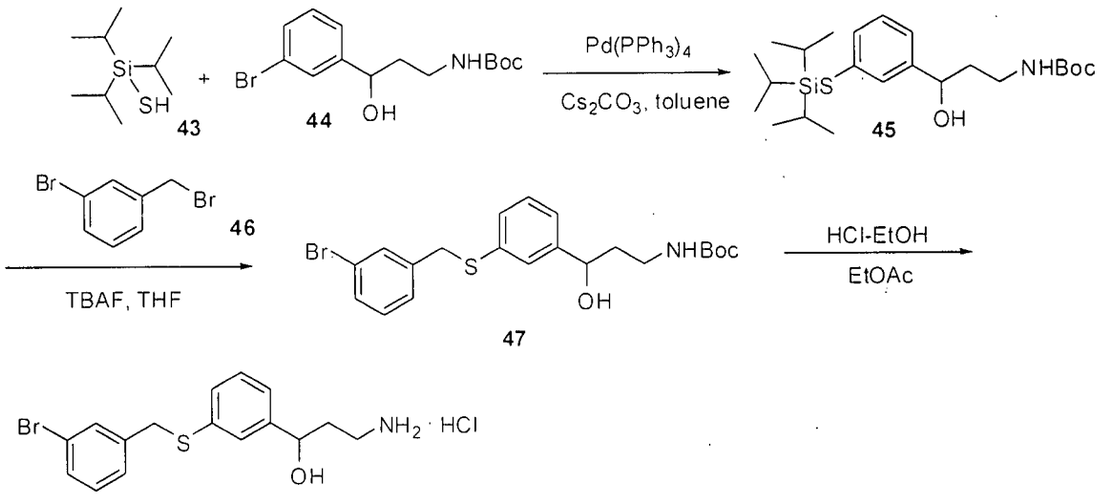
Preparación de 3-amino-1-(3-(3-bromobenciltio) fenil) propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(3-bromobenciltio) fenil) propan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 16.

317

Esquema 16



Etapa 1: A una mezcla de carbamato saturada de argón 44 (0,39 g, 1,2 mmol), silano 43 (0,26 ml, 1,2 mmol) y carbonato de cesio (0,6 g, 1,8 mmol) en tolueno se agregó $Pd(PPh_3)_4$ (0,03 g, 0,026 mmol). La mezcla obtenida fue agitada en argón a +105 °C durante 20 hrs, enfriada hasta temperatura ambiente, filtrada a través de celita y concentrada a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 30% a 40%) produjo carbamato 45 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,1 g, 16%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (s, 1H), 7,11-7,27 (m, 3H), 6,70-6,76 (m, 1H), 5,21 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,34 (s, 9H), 1,12-1,22 (m, 3H), 0,94-1,02 (m, 18H).

Etapa 2: A una solución de carbamato saturada de argón 45 (0,09 g, 0,19 mmol) y 3-bromobromuro de bencilo (46) (0,06 g, 0,23 mmol) en THF se agregó TBAF (1M en THF, 0,3 mmol). La mezcla obtenida fue agitada a temperatura ambiente durante 20 hrs en argón. Se dividió la mezcla de reacción entre agua y etil acetato. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4; se concentró a

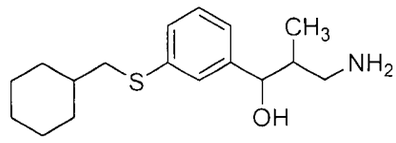
presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 40% a 50%) produjo tioéter 47 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,03 g, 35%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,11-7,22 (m, 5H), 6,48-6,56 (m, 1H), 4,60 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 1,78 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 3: La desprotección de carbamato 47 siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo el Ejemplo 32 en forma de sólido blanco. Rendimiento (0,02 g, 86%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,13-7,26 (m, 5H), 4,77 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,96-3,10 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 2H).

EJEMPLO 33

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-2-metilpropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-2-metilpropan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 8.

Etapa 1: La adición de propionitrilo a aldehído 6 produjo 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxi-2-metil propanonitrilo en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,32 g, 89%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04-7,34 (m, 4H), 5,98 (d, J = 4,5 Hz, 0,5H), 5,96 (d, J = 4,3 Hz, 0,5H), 4,67 (t, J = 4,9 Hz, 0,5 H), 4,59 (t, J = 4,9 Hz, 0,5H), 3,08-3,16 (m, 0,5H), 3,00-3,08 (m, 0,5H), 2,83 (d, J = 6,65 Hz,

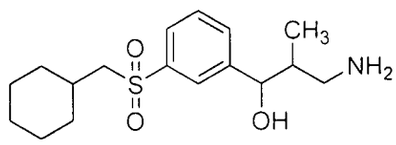
2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 3H), 1,38-1,51 (m, 1H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 1,05-1,20 (m, 3H), 1,05 (d, J = 7,2 Hz, 1,5H), 0,9-1,01 (m, 2H).

Etapa 2: La reducción con borano-dimetilsulfuro de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxi-2-metil propanonitrilo seguida de purificación por cromatografía instantánea (10% a 50% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 20%) produjo el Ejemplo 33 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,444 g, 67%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26-7,32 (m, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 4,64 (d, J = 4,7 Hz, 0,5H), 4,37 (d, J = 8,0 Hz, 0,5H), 2,80 (d, J = 6,65 Hz, 2H), 2,78-2,85 (m, 0,5H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 6,65, 12,7 Hz, 0,5H), 1,58-1,84 (m, 6H), 1,40-1,54 (m, 1H), 1,10-1,27 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H), 0,84 (d, J = 6,85 Hz, 1,5H), 0,71 **(d, J = 7,0 Hz, 1,5H)**; **ESI** MS m/z 294,1 [M+H]+.

EJEMPLO 34

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-2-metilpropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-2-metilpropan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 8 y 9.

Etapa 1: La oxidación de 3-(3-(ciclohexil metiltio)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 seguida de purificación por cromatografía instantánea (EtOAc - hexanos 20% a 80%) produjo 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropanonitrilo

320

en forma de aceite incoloro.

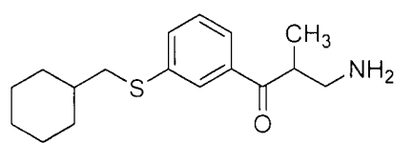
Rendimiento (0,52 g, 90%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,92-7,95 (m, 1H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,61-7,66 (m, 1H), 6,23 (d, J = 4,7 Hz, 0,5H), 6,22 (d, J = 4,3 Hz, 0,5H), 4,88 (t, J = 4,9 Hz, 0,5H), 4,79 (t, J = 4,7 Hz, 0,5H), 3,12-1,25 (m, 3H), 1,63-1,77 (m, 3H), 1,45-1,61 (m, 3H), 1,23 (d, J = Hz, 1,5H), 1,06 (d, J = Hz, 1,5H), 0,91-1,20 (m, 5H)..

Etapa 2: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-3-hidroxi-2-metil propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 seguida de la purificación por cromatografía instantánea (20% al 100% del 20% gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 20%) produjo el Ejemplo 34 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,179 g, 35%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,93 (m, 1H), 7,76-7,84 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,78 (dd, J = 6,6, 12,9 Hz, 0,5H), 2,59 (dd, J = 6,5, 12,7 Hz, 0,5H), 1,74-1,94 (m, 5H), 1,12-1,28 (m, 3H), 1,00-1,11 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 3H), 0,78 **(d, J = 7,0 Hz, 3H)**; **ESI** MS m/z 326,1 [M+H]+.

EJEMPLO 35

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)fenil)-2-metilpropan-1-ona



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-2-metilpropan-1-ona siguiendo el método que se describe más adelante.

321

Etapa 1: La reacción entre el Ejemplo 26 y Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo (terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropilcarbamato) el cual se usó en el próximo paso sin purificación. Rendimiento (0,524 g, cuant.).

Etapa 2: La oxidación de (terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxi-2-metilpropil-carbamato) con periodinano de Dess-Martin siguiendo el método usado en el Ejemplo 17 seguida de purificación por cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 30%) produjo terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-2-metil-3-oxopropilcarbamato en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,389 g, 98%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,76-8,00 (m, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (br. t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,86-2,96 (m, 3H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,10-1,22 (m, 3H), 1,02 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93-1,05 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2-metil-3-oxopropilcarbamato (0,147 g, 0,40 mmol) en dietil éter anhidroso se agregó solución de 5,5 N HCl/i-PrOH (2 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 hrs y se concentró a presión reducida. Se agregó MTBE al residuo aceitoso y se sometió la mezcla a ultrasonido. Se recogió el precipitado mediante filtración para producir el hidrocloruro del Ejemplo 35 en forma de sólido blanco.

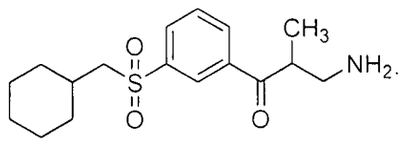
322

Rendimiento (0,060 g, 46%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87-7,91 (m, 1H), 7,76-7,80 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,36 (dd, J = 8,4, 12,9 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 4,3, 12,9 Hz, 1H), 2,82-2,94 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,60-1,77 (m, 3H), 1,44-1,57 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15-1,30

(m, 3H), 0,98-1,10 (m, 2H); ESI MS m/z 292,1 [M+H]+.

EJEMPLO 36

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-2-metilpropan-1-ona



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-2-metilpropan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 9 y 28.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2-metil-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 seguido de purificación por cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 80%) produjo terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2-metil-3-oxopropil carbamato en forma de aceite incoloro. Rendimiento (0,201 g, 78%).

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2-metil-3-oxopropil carbamato

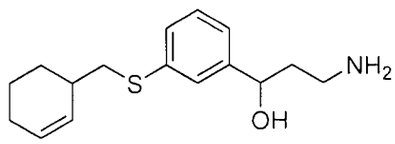
323

siguiendo el método usado en el Ejemplo 35 produjo el Ejemplo 36 hidrocloruro en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,097 g, 54%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 8,20 (dt, J = 1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,41 (dd, J = 8,4, 12,9 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (dd, J = 4,5, 12,9 Hz, 1H), 1,78-1,94 (m, 3H), 1,58-1,73 (m, 3H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,05-1,34 (m, 5H); ESI MS m/z 324,1 [M+H]+.

EJEMPLO 37

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohex-2-enil metiltio)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohex-2-enilmetil tio)fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 32.

Etapa 1: La alquilación de carbamato 45 con ciclohex-2-enilmetil metanosulfonato siguiendo el método descrito en el Ejemplo 32 produjo terc-butil 3-(3-(ciclohex-2-enilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,04 g, 34%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,33 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,58-5,66 (m, 2H), 4,63 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,11 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 2H),

324

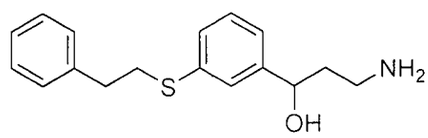
1,74-1,86(m, 5H), 1,42 (s, 9H), 0,94-1,40 (m, 1H).

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclohex-2-enilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo el Ejemplo 37 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,03 g, 90%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,16-7,18 (m, 1H), 5,58-5,66 (m, 2H), 4,78-4,82 (m, 2H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,16-2,28 (m, 1H), 1,87-2,02 (m, 4H), 1,74-1,86 (m, 2H), 1,27-1,40 (m, 2H).

EJEMPLO 38

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



Se preparó 3-Amino-1-(3-(fenetiltio)fenil) propan-1-ol siguiendo el método descrito en el Ejemplo 32.

Etapa 1: La alquilación de carbamato 45 con (2-bromoetil)benceno siguiendo el método descrito en el Ejemplo 32 produjo terc-butil 3-hidroxi-3-(3-(fenetiltio)fenil)propil-carbamato en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento (0,15 g, 76%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (s, 1H), 7,14-7,29 (m, 8H), 4,64 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,09-3,19 (m, 4H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,84 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-(fenetiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo el Ejemplo 38 en forma de sólido blanco.

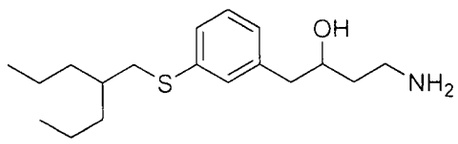
Rendimiento (0,10 g, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (t,

325

J = 1,6 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 4H), 7,15-7,22 (m, 4H), 4,80 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,00-3,12 (m, 2H), 2,88 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H).

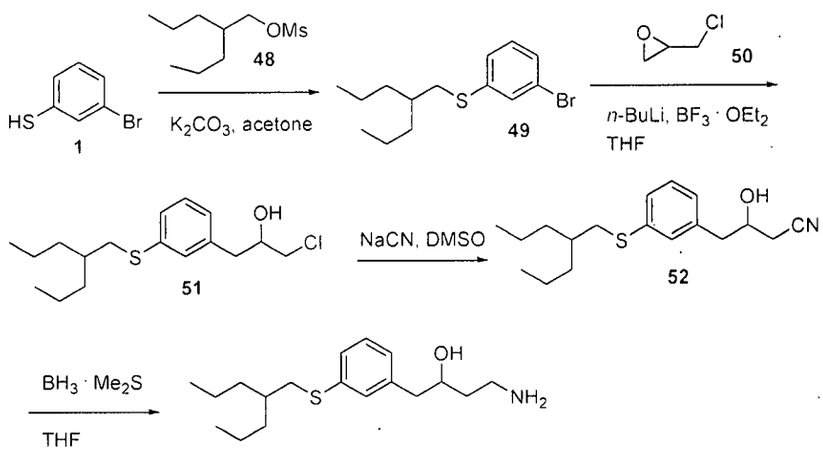
EJEMPLO 39

Preparación de 4-amino-1-(3-(2-propilpentil tio) fenil)butan-2-ol



Se preparó 4-Amino-1-(3-(2-propilpentiltio) fenil)butan-2-ol siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 1 y Esquema 17.

Esquema 17



Etapa 1: La alquilación de 3-bromobencenotiol 1 con 2-propilpentil metanosulfonato 48 (5,3 g, 29.0 mmol) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1 produjo (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano en forma de aceite amarillo claro. Se usó directamente el producto crudo en la próxima reacción sin purificación adicional.

Etapa 2: A una solución de (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano (5,0 g, 28,5 mmol) en THF at -78 °C se agregó n-BuLi (2,5 M in hexano, 10 mmol). Después de agitar a -

326

78°C durante 15 min, se agregó $BF_3.Et_2O$ (1,46 ml, 10,5 mmol) seguido de epiclorohidrina (0,82 ml, 10,5mmol). La mezcla obtenida fue agitada a -78 oC durante 1 hora, seguidamente se apagó mediante la adición de NH_4Cl acuoso (10 ml). Se extrajo la capa acuosa con etil acetato dos veces. Se secaron las capas orgánicas combinadas con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 50% a 65%) produjo 1-cloro-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propan-2-ol (51) en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,55 g, 27%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12-7,22 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H); 3,51 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 3,43 (dd, J = 10,8, 5,2 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,75 (dd, J = 13,6, 5,2 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 1,20-1,38 (m, 9H), 0,78-0,86 (m, 6H).

Etapa 3: A una solución de cloruro 51 (0,20 g, 0,68 mmol) en DMSO anhidroso se agregó NaCN (0,05 g, 1,0 mmol). La mezcla obtenida fue agitada a +50°C durante 18 **horas, se dividió** entre H_2O y etil acetato. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir nitrilo 52 en forma de aceite amarillo claro que se usó directamente en la próxima reacción sin purificación adicional. Rendimiento (0,19 g, 97%).

Etapa 4: La reducción de nitrilo 52 siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo el Ejemplo 39 en forma de aceite amarillo claro.

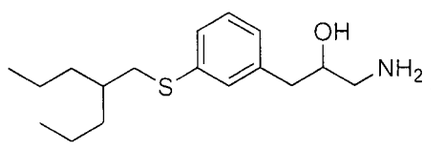
Rendimiento (0,12 g, 62%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13-

327

7,21 (m, 3H), 7,01 (dt, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 3,81-3,88 (m, 1H), 2,88 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68-2,80 (m, 4H), 1,27-1,56 (m, 11H), 0,85-0,91 (m, 6H).

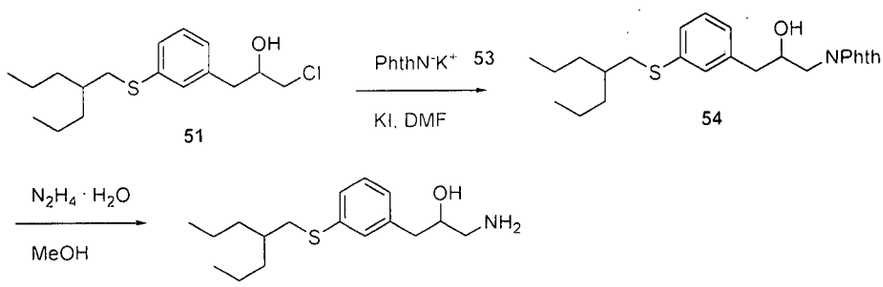
EJEMPLO 40

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



Se preparó 1-Amino-3-(3-(2-propilpentiltio) fenil)propan-2-ol siguiendo los métodos descritos en el Esquema 18.

Esquema 18



Etapa 1: A una solución de cloruro 51 (0,25 g, 0,80 mmol) en DMF se agregó ftalamida de potasio (53) (0,3 g, 1,85 mmol) y KI (0,3 g, 1,84 mmol). La mezcla obtenida fue agitada a 100 oC durante 18 hrs y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre H_2O y EtOAc. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 50%) produjo ftalimida 54 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,16 g, 47%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74-7,86 (m, 4H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 4,15-4,22 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H),

329

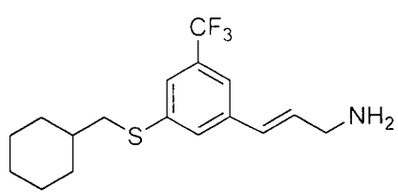
3,65 (dd, J = 13,2, 4,8 Hz, 1H), 2,87 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,24-1,44 (m, 8H), 0,85-0,93 (m, 6H).

Etapa 2: Se agitó una mezcla de 2-(2-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propil)isoindolina-1,3-diona (0,16 g, 0,38 mmol) y N_2H_4. H_2O (0,6 ml) en MeOH a 65 oC durante 5 hrs y se concentró a presión reducida. Se agregó agua y MTBE al residuo y se agitó la mezcla durante 20 mins. Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró para producir Ejemplo 40 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,11 g, 94%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07-7,18 (m, 3H), 6,96-6,99 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 1H), 2,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,31-2,45 (m, 2H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,20-1,38 (m, 8H), 0,78-0,88 (m, 6H).

EJEMPLO 41

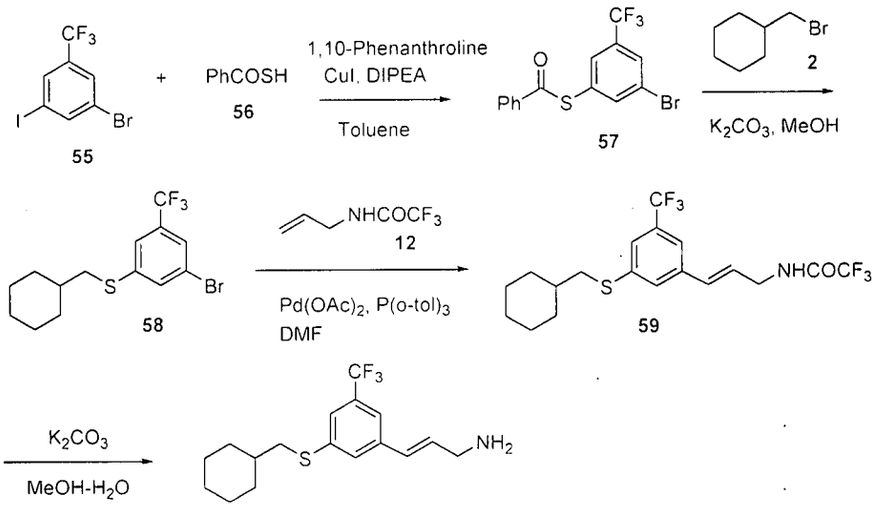
Preparación de (E)-3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(Ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo los métodos descritos en el Esquema 19.

329

Esquema 19



Etapa 1: A una solución de 1-bromo-3-iodo-5-(trifluorometil)benceno (55) (2,0 g, 5,7 mmol), ácido tiobenzoico (56), (0,67 ml, 5,7 mmol), 1,10-fenantrolina (0,21 g, 1,08 mmol) en tolueno se agregó DIPEA (2 ml) y CuI (0,11 g, 0,57 mmol). La mezcla obtenida fue desgasificada mediante burbujeo de argón durante 2 min y se agitó a 110 oC durante 24 hrs en argón. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 15%) produjo benzotioato 57 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,7 g, 82%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96-8,04 (m, 4H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,69 (tt, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H).

Etapa 2: Una mezcla de benzotioato 57 (1,7 g, 4,7 mmol), Cs_2CO_3 (2,1 g, 6,1 mmol) en MeOH fue desgasificada mediante burbujeo de argón durante 2 min y se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregó ciclohexilmetil bromuro (2) (1,0 ml, 6,9 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación durante 18 hrs. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y

el residuo se dividió entre H_2O (60 ml) y EtOAc (60 ml). Se secó la capa orgánica con Na_2SO_4 y se concentró. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 10%) produjo tioéter 58 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,58 g, 95%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66-7,68 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 2,91 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 1,48-1,78 (m, 4H), 0,96-1,32 (m, 5H).

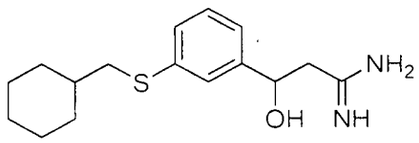
Etapa 3: El acoplamiento de bromuro de arilo 58 y N-alil-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método descrito en el Ejemplo 25 produjo (E)-trifluoroacetamida 59 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,98 g, 51%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,67 (dt, J = 8,8, 5,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,96 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,40-1,69 (m, 4H), 0,95-1,20 (m, 5H).

Etapa 4: La desprotección de trifluoroacetamida 59 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 25 produjo el Ejemplo 41 en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento (0,15 g, 97%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,52-6,56 (m, 2H), 3,24-3,36 (m, 2H), 2,94 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,40-1,84 (m, 6H), 0,94-1,22 (m, 5H).

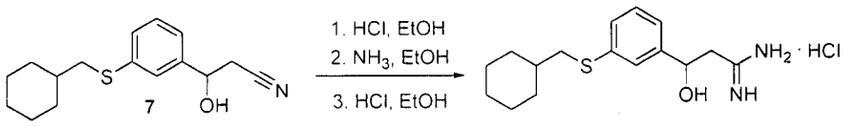
EJEMPLO 42

Preparación de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxi propanimidamida



Se preparó 3-(3-(Ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropanimidamida siguiendo los métodos descritos en el Esquema 20.

Esquema 20



Etapa 1: Se hizo un burbujeo de gas HCl en una solución glacial del nitrilo 7 (0,65 g, 2,36 mmol) en EtOH absoluto durante 3 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó. Se retiró el solvente a presión reducida. Al residuo se agregó EtOH absoluto con enfriamiento en un baño glacial. Se burbujeó gas NH_3 en la solución durante 5 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 hrs, seguidamente se concentró a presión reducida. Al residuo se agregó EtOH absoluto con enfriamiento en un baño glacial. Se hizo un burbujeo de gas HCl en la solución durante 1 min y se concentró la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en H_2O y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la capa acuosa hasta la sequedad y se secó en alto vacío de un día para otro para producir el Ejemplo 42 en forma de sólido blanco esponjoso.

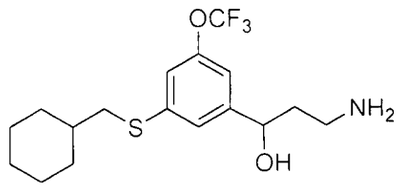
Rendimiento (0,06 g, 7,7%); ^1H RMN (400 MHz, D_2O) 7,23-7,27

332

(m, 2H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,91 (dd, J = 9.6, 4,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,68 (dd, J = 14,0, 4,0 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 14,0, 10,0 Hz, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,36-1,62 (m, 4H), 0,88-1,16 (m, 5H).

EJEMPLO 43

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)-5-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol



Se preparó el (3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)-5-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 8 y el Ejemplo 41.

Etapa 1: La reacción de 1-bromo-3-iodo-5-(trifluorometoxi)benceno con ácido tiobenzoico 56 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 42 produjo S-3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil benzotioato en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento (1,6 g, 79%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95-7,97 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (tt, J = 6,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 3H).

Etapa 2: La reacción de S-3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil benzotioato con ciclohexilmetil bromuro 2 siguiendo el método descrito en el Ejemplo 42 produjo (3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)(ciclohexil metil)sulfano en forma de aceite amarillo claro. Rendimiento (1,50 g, 94%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 1H), 2,94 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,41-1,83 (m, 6H),

333

0,92-1,22 (m, 5H).

Etapa 3: La reacción de (3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil)(ciclohexilmetil)sulfano con DMF siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8 produjo 3-(ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometoxi)benzaldehído en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,0 g, 83%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (s, 1H), 7,81 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 2H), 2,99 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 1,46-1,69 (m, 4H), 0,96-1,20 (m, 5H).

Etapa 4: La reacción de 3-(ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometoxi) benzaldehído con CH_3CN siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8 produjo 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-hidroxi propanonitrilo en forma de aceite amarillo claro.

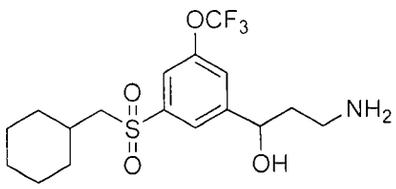
Rendimiento (0,80 g, 70%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,76-2,90 (m, 4H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,46-1,76 (m, 4H), 1,16-1,30 (m, 3H), 0,98-1,08 (m, 2H).

Etapa 5: La reducción de 3-(3-(ciclohexil metiltio)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-hidroxipropano nitrilo siguiendo el método descrito en el Ejemplo 8 produjo el Ejemplo 43 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,74 g, 97%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,54-2,66 (m, 2H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,36-1,68 (m, 6H), 0,92-1,22 (m, 5H).

EJEMPLO 44

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)-5-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en los ejemplos 28 y Ejemplos 29.

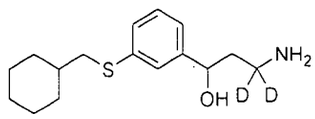
Etapa 1: La reacción del Ejemplo 43 con Boc_2O siguiendo el método descrito en el Ejemplo 28 produjo terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de aceite incoloro que se usó en la próxima reacción sin purificación adicional.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-(3-(ciclo hexilmetiltio)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-hidroxipropil carbamato siguiendo el método descrito en el Ejemplo 29 produjo terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-(trifluorometoxi)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato en forma de aceite amarillo claro. El producto crudo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se trató con HCl/EtOH (6,95 M, 5 ml) siguiendo el método descrito en el Ejemplo 29 para producir Ejemplo 44 en forma de sólido amarillo claro.

Rendimiento (0,35 g, 45%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80-8,00 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,94-6,06 (m, 1H), 4,89 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,80-2,88 (m, 2H), 1,68-2,00 (m, 5H), 1,50-1,62 (m, 3H), 0,98-1,20 (m, 5H).

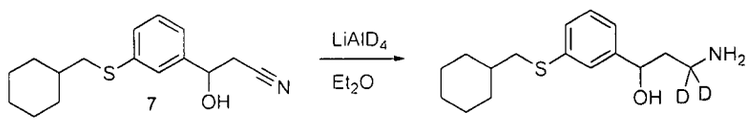
EJEMPLO 45

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)fenil)-3,3-dideuteropropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-3,3-dideuteropropan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 21.

Esquema 21



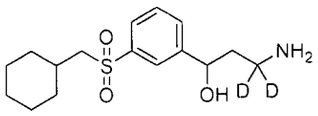
Etapa 1: Se agregó $LiAlD_4$ (0,225 g, 5,35 mmol) en Ar a una solución agitada enfriada (0 °C) de hidroxinitrilo 7 (0,792 g, 2,88 mmol) en éter anhidroso. Se agitó la mezcla de reacción durante 1h y se agregó lentamente solución saturada acuosa de Na_2SO_4. Se agitó la mezcla hasta que se formó un precipitado blanco, se agregó $MgSO_4$ anhidroso y se filtró la mezcla; luego se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 50%) produjo el Ejemplo 45 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,226 g, 28%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,13 (dt, J = 1,2, 7,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 5,3, 8,0 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,60-1,94 (m, 7H), 1,42-1,57 (m, 1H), 1,10-1,29 (m, 3H), **0,95-1,07 (m, 2H)**; **ESI** MS m/z 282,1 [M+H]+.

336

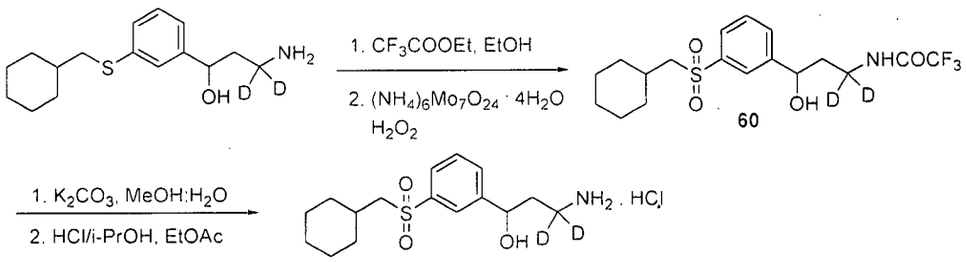
EJEMPLO 46

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)fenil)-3,3-dideuteropropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-3,3-dideuteropropan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 22.

Esquema 22



Etapa 1: Se agitó una mezcla del Ejemplo 45 (0,169 g, 0,604 mmol), etil trifluoroacetato (0,1 mL, 0,838 mmol) y EtOH a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó molibdato de amonio (0,139 g, 0,112 mmol) a la mezcla de reacción seguido de H_2O_2 (30%, 0,7 mL, 6,85 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 1h 40 min y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 20% a 80%) produjo la sulfona 60 en forma de aceite incoloro la cual se usó directamente en el próximo paso.

Rendimiento (0,219 g, 89%); LC-MS (14,99 min).

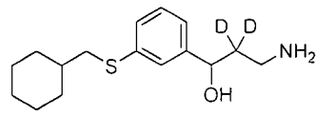
Etapa 2: Se agitó una mezcla de trifluoroacetamida 60 (0,21 g, 0,514 mmol), K_2CO_3 (0,323 g, 2,34 mmol) y MeOH: H_2O (3:1) a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentró la mezcla de

reacción a presión reducida. El residuo fue suspendido en MTBE-MeOH y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, se disolvió el residuo en EtOAc y se agregó HCl/i-PrOH (5,5 M). Se recogió el precipitado mediante filtración para producir hidrocloruro del Ejemplo 46 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,14 g, 76%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 1,2, 6,5 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 3,9, 9.2 Hz, 1H), 3,10 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,55-1,90 (m, 3H), 1,58-1,72 (m, 3H), 1,02-1,31 **(m, 5H); ESI MS m/z 314,1 [M+H]+.**

EJEMPLO 47

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)fenil)-2,2-dideuteropropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-2,2-dideuteropropan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Ejemplo 8.

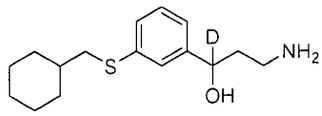
Etapa 1: La adición de 1,1,1-Trideutero acetonitrilo al aldehído 6 siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2,2-dideutero-3-hidroxipropanonitrilo en forma de aceite incoloro. Rendimiento (0,5 g, 84%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,34 (m, 1H), 7,26 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 5,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,52-1,69 (m, 3H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,08-1,21 (m, 3H), 0,9-1,03 (m, 2H).

338

Etapa 1: La reducción con borano de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2,2-dideutero-3-hidroxipropano nitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo el Ejemplo 47 en forma de aceite incoloro. Rendimiento (0,42 g, 82%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,22 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 2,81 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,58 (dt, J = 12,1, 7,6 Hz, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,51-1,68 (m, 3H), 1,37-1,50 (m, 1H), 1,06-1,20 (m, 3H), 0,9-1,04 (m, 2H).

EJEMPLO 48

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)fenil)-1-deuteropropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio) fenil)-1-deuteropropan-1-ol siguiendo el método siguiente.

Etapa 1: A una suspensión de $NaBD_4$ (0,066 g, 1,16 mmol) en i-PrOH se agregó una solución del hidrocloruro del Ejemplo 28 (0,084 g, 0,266 mmol) en i-PrOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc, se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaHCO_3$, salmuera, y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (10% a 50% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 20%) produjo el Ejemplo 48 en forma de aceite incoloro.

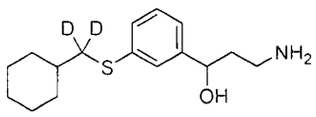
Rendimiento (0,036 g, 48%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,22 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 8,0,

329

1,4 Hz, 1H), 7,12 (dt, J = 1,6, 7,4 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 2,68-2,79 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,94-1,16 **(m, 2H)**; **ESI** MS m/z 281,2 [M+H]+.

EJEMPLO 49

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexil dideuterometiltio)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexildideutero metiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 1 y 8.

Etapa 1: Se agregó Ms-Cl (1,8 mL, 23,2 mmol) en argón solución agitada enfriada (0°C) de ciclohexil dideuterometanol (2,52 g, 22,5 mmol) y Et_3N (3,5 mL, 25,1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en MTBE, se lavó con NH_4Cl-salmuera, se secó con $MgSO_4$ anhidroso y se concentró a presión reducida para producir metanosulfonato de ciclohexildideuterometilo en forma de sólido blanco.

Rendimiento (4,14 g, 97%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,98 (s, 3H), 1,64-1,80 (m, 6H), 1,09-1,33 (m, 3H), 0,93-1,16 (m, 2H).

Etapa 2: La alquilación de tiol 1 con metanosulfonato de ciclohexildideuterometilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 produjo después de purificación por cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 0% a 20%) (3-bromofenil)(ciclohexil dideuterometil)sulfano en forma de aceite incoloro.

340

Rendimiento (3,28 g, 86%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,0, 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,84-1,90 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 3H), 1,48-1,56 (m, 1H), 1,08-1,30 (m, 3H), 0,94-1,05 (m, 2H).

Etapa 3: La formilación de (3-bromofenil) (ciclohexildideuterometil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo después de purificación por cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 20%) 3-(ciclohexildideuterometiltio)benzaldehído en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,60 g, 60%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,76 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,60-1,77 (m, 3H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,10-1,30 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

Etapa 4: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclo hexildideuterometiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo 3-(3-(ciclohexil dideuterometiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,89 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 5,93 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 5,1, 11,0 Hz, 1H), 2,87 (Abd, J = 5,1, 16,8 Hz, 1H), 2,79 (ABd, J = 6,7, 16,8 Hz, 1H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,30-1,21 (m, 3H), 0,90-1,15 (m, 2H).

Etapa 5: La reducción con borano de 3-(3-

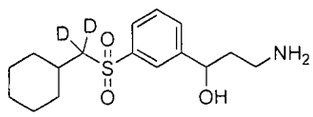
341

(ciclohexildideuterometiltio)fenil)-3-hidroxipropano nitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo Ejemplo 49 crudo. La purificación hecha con cromatografía instantánea (20% a 100% gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 20%) produjo el Ejemplo 49 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,18 g, 63%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (m, 1H), 7,22 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 5,3, 7,8 Hz, 1H), 2,67-2,77 (m, 2H), 1,60-1,92 (m, 7H), 1,43-1,54 (m, 1H), 1,10-1,28 (m, 3H), 0,95-1,06 (m, 2H); ESI MS m/z 282,2 [M+H]+.

EJEMPLO 50

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexil dideutero metilsulfonil)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexildideutero metilsulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 46.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 49 seguida de oxidación a sulfona siguiendo el método usado en el Ejemplo 46 produjo N-(3-(3-(ciclohexildideuterometil sulfonil)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite incoloro.

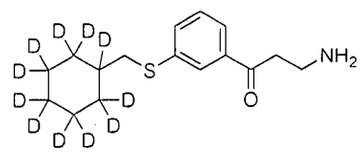
Rendimiento (0,788 g, 70%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (br.t, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 3,17-3,34 (m, 2H), 1,66-1,90 (m, 5H), 1,46-1,63 (m, 3H), 0,95-1,20 (m, 5H).

342

Etapa 2: La desprotección de N-(3-(3-(ciclohexildideuterometilsulfonil)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 46 produjo el hidrocloruro del Ejemplo 50 en forma de sólido blanco. Rendimiento (0,46 g, 95%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 3,7, 9.0 Hz, 1H), 3,05-3,17 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,77-1,90 (m, 3H), 1,57-1,71 (m, 3H), 1,15-1,30 (m, 3H), 1,02-1,15 **(m, 2H)**; **ESI MS** m/z 314,1 [M+H]+.

EJEMPLO 51

Preparación de 3-amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ona



Se preparó 3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 49.

Etapa 1: A una solución de ácido perdeuterociclohexanecarboxílico (1,71 g, 12,3 mmol) en DMSO anhidroso se agregó KOH finamente pulverizado (0,729 g, 13,0 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 25 min y se agregó yoduro de metilo (1,96 g, 13,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 hrs y se dividió entre agua y Et_2O. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se trató con carbón activado, se secó con $MgSO_4$ anhidroso y se concentró a presión reducida para producir metil perdeuterociclohexanocarboxilato en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,86 g, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (s).

Etapa 2: Se agregó DIBAL-H (1M en heptano, 25 mL) en argón a una solución enfriada (0 °C) de metil perdeuterociclohexanecarboxilato (1,86 g, 12,15 mmol) en CH_2Cl_2 anhidroso. Se agitó la mezcla de reacción en argón a 0°C durante 30 min y se agregó tartrato de potasio de sodio (10%, 45 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 hrs y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH_4Cl: se secó con $MgSO_4$ anhidroso y se concentró a presión reducida para producir (perdeuterociclohexil)metanol en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,37 g, 90%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,26 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 3: La mesilación de perdeuterociclo hexilmetanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 49 produjo (perdeuterociclohexil)metil metanosulfonato en forma de sólido color hueso. Rendimiento (2,02 g, 91%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,00 (s, 2H), 2,98 (s, 3H).

Etapa 4: La alquilación de 3-bromobencenotiol (1) siguiendo el método usado en el Ejemplo 49 produjo (3-bromofenil)((perdeuterociclohexil)metil)sulfano en forma de aceite incoloro. Rendimiento (1,95 g, 82%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (t, J = 1,95 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 1,0, 1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H).

Etapa 5: La formilación de (3-bromofenil)

344

((perdeuterociclohexil)metil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo 3-((perdeuterociclo hexil)metiltio)benzaldehído en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,58 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,50-7,55 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 2H).

Etapa 6: La adición de acetonitrilo a 3-((perdeuterociclohexil)metiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propanonitrilo en forma de aceite amarillo.

Rendimiento (1,40 g, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 5,93 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 4,9, 11,2 Hz, 1H), 2,75-2,90 (m, 4H).

Etapa 7: La reducción con $LiAlH_4$ de 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 45 produjo 3-amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ol crudo en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,76 g, 62%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 5,1, 8,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,65-2,77 (m, 2H), 1,75-1,91 (m, 2H).

Etapa 8: Se agregó Boc_2O (0,69 g, 3,16 mmol) a una solución agitada de 3-amino-1-(3-((perdeuterociclo hexil)-metiltio)fenil)propan-1-ol (0,76 g, 2,62 mmol) en CH_2Cl_2

345

anhidroso. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min. Seguidamente se agregó Celita (2,72 g) y PCC (1,16 g, 5,38 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 hrs. Se retiró el solvente a presión reducida; se suspendió el residuo en 30% EtOAc - hexanos y se agitó. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 30%) produjo terc-butil 3-oxo-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio) fenil)propilcarbamato en forma de aceite incoloro.

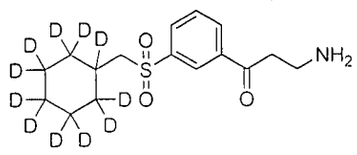
Rendimiento (0,56 g, 55%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,47 (ddd, J = 1,2, 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,08 (br.s, 1H), 3,53 (q, J = 5,5, 11,0 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 9: La desprotección de terc-butil 3-oxo-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 excepto que se usó 5,5 M HCl/i-PrOH produjo el hidrocloruro del Ejemplo 51 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,43 g, 92%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90-7,92 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 1H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,87 **(s, 2H)**; **ESI** MS m/z 289.3 [M+H]+.

EJEMPLO 52

Preparación de 3-amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona



Se preparó 3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 3 y 51.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-oxo-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propilcarbamato con molibdato de amonio y H_2O_2 siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produjo terc-butil 3-oxo-3-(3-((perfluoro ciclohexil)metilsulfonil)fenil)propilcarbamato en forma de aceite incoloro. Rendimiento (0,32 g, 96%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (m, 1H), 8,22-8,26 (m, 1H), 8,10-8,30 (m, 1H), 7,79 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (br. t, 1H), 3,18-3,32 (m, 6H), 1,33 (s, 9H).

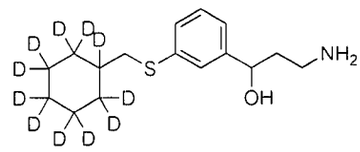
Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-oxo-3-(3-((perfluorociclohexil)metilsulfonil)fenil)propil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 51 produjo el Ejemplo 52 hidrocloruro en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,172 g, 63%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,33-8,37 (m, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H), 7,82 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,53 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,16 **(s, 2H)**; **ESI** MS m/z 321,3 [M+H]+.

342

EJEMPLO 53

Preparación de 3-amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo el método que se describe más adelante.

Etapa 1: A una solución del hidrocloruro del Ejemplo 51 (0,344 g, 1,06 mmol) en THF-MeOH (10:3) se agregó Et_3N (0,4 mL) seguido de Boc_2O (0,244 g, 1,12 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 min y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en EtOAc/hexanos y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida para producir terc-butil 3-oxo-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propilcarbamato en forma de aceite incoloro el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

Rendimiento (0,446 g, cuant. %).

Etapa 2: Se disolvió terc-Butil 3-oxo-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propilcarbamato (0,140 g, 0,361 mmol) en i-PrOH y se agregó $NaBH_4$ (0,036 g, 0,944 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 hrs y se dividió entre $NaHCO_3$ ac. y EtOAc. Se hizo una extracción adicional de la capa acuosa con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y se concentraron a presión reducida para producir terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio)fenil)propilcarbamato en forma de

348

aceite incoloro.

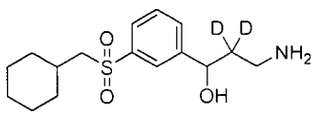
Rendimiento (0,098 g, 70%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28-7,32 (m, 1H), **7,14-7,25 (m, 2H)**, **7,09-7,14 (m, 1H)**, **6,56 (br.t, 1H)**, 4,62 (t, J = 6,65 Hz, 1H), 3,08-3,16 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,83 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa 3: Se realizó la desprotección de terc-Butil 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil)metiltio) fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 51 para producir, después de la purificación por cromatografía instantánea (10% a 50% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 20%), el Ejemplo 53 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,048 g, 59%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,34 (m, 1H), 7,22 (q, J = 7,63 Hz, 1H), 7,18 (dt, J = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 4,70 (5,5, 7,8 Hz, 1H), 2,72-2,86 (m, 4H), 1,78-1,92 **(m, 2H)**; **ESI** MS m/z 291,3 [M+H]+.

EJEMPLO 54

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-2,2-dideuteropropan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-2,2-dideuteropropan-1-ol siguiendo el método que se describe más adelante.

Etapa 1: Se hizo reaccionar el Ejemplo 47 con Boc_2O siguiendo el método mostrado en el Ejemplo 51 para producir terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2,2-dideutero-3-hidroxipropilcarbamato en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,35 g, 83%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,31 (m, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 2,81 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,44-1,55 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,15-1,26 (m, 3H), 0,8-1,06 (m, 2H).

Etapa 2: Se realizó la oxidación de terc-Butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-2,2-dideutero-3-hidroxipropilcarbamato con H_2O_2 siguiendo el método mostrado en el Ejemplo 46 para producir terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2,2-dideutero-3-hidroxi propilcarbamato en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,37 g, 98%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,83 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,58 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,78 (br.t, 1H), 5,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 3,15 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (dt, J = 5,9, 12,1 Hz, 2H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,46-1,62 (m, 3H), 1,35 (s, 9H), 0,95-1,20 (m, 5H).

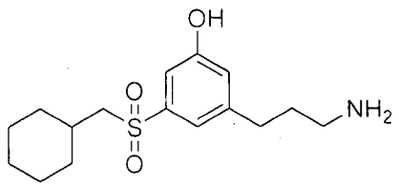
Etapa 3: Se realizó la desprotección de terc-Butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-2,2-dideutero-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método mostrado en el Ejemplo 51 para producir el Ejemplo 54 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,14 g, 91%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75-7,90 (m, 5H), 7,58-7,70 (m, 2H), 5,78 (br.d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,81 (br.s, 1H), 3,16 (d, J = 6,12 Hz, 2H), 2,80-2,86 (m, 2H), 1,65-1,80 (m, 3H), 1,49-1,63 (m, 3H), 0,95-1,20 (m, 5H).

350

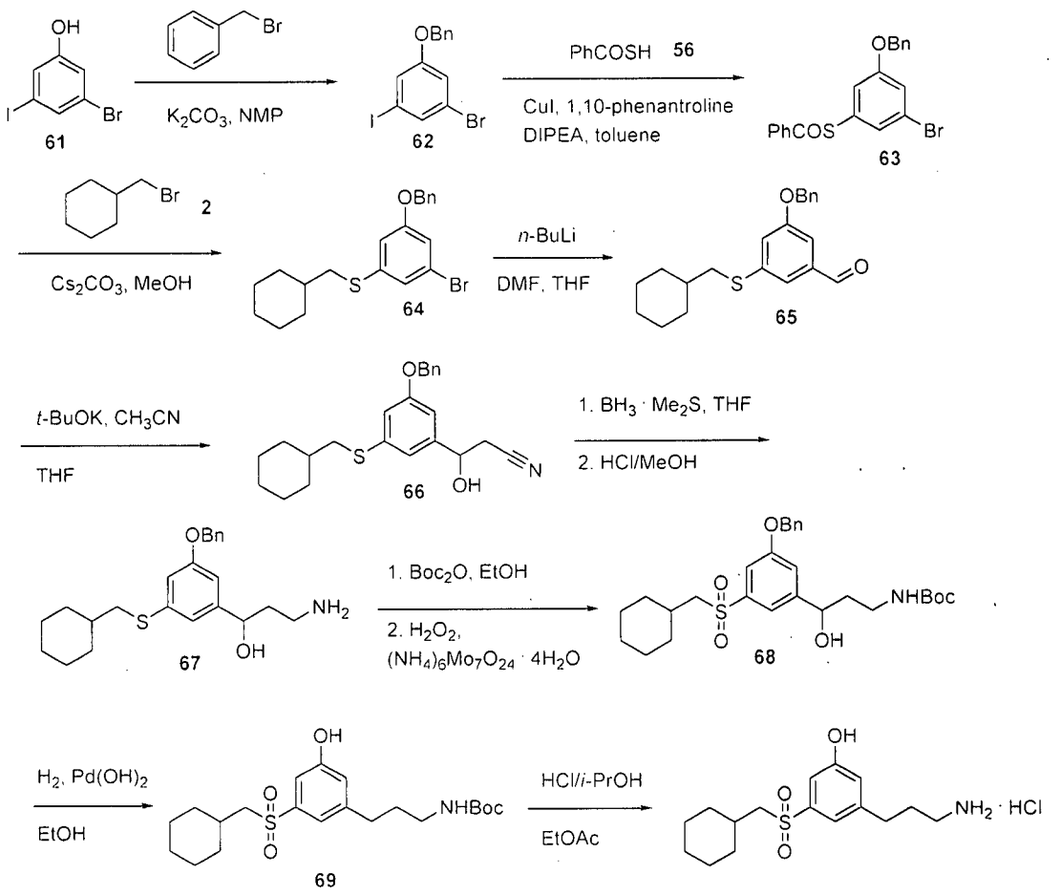
EJEMPLO 55

Preparación de 3-(3-aminopropil)-5-(ciclohexil metilsulfonil)fenol



Se preparó 3-(3-Aminopropil)-5-(ciclohexilmetil sulfonil)fenol siguiendo el método que aparece en el Esquema 23.

Esquema 23



Etapa 1: La alquilación de fenol 61 con bromuro 2 siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 produjo bencil éter 62 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (2,14 g, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 5H), 7,26 (dd, J = 1,4, 2,2 Hz,

1H), 7,09 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H).

Etapa 2: La reacción entre yoduro 62 y ácido tiobenzoico 56 siguiendo el método usado en el Ejemplo 41 produjo tiobenzoato 63 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,89 g, 87%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-8,02 (m, 2H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,28 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 5,06 (s, 2H).

Etapa 3: La reacción entre tiobenzoato 63 y bromuro 2 siguiendo el método usado en el Ejemplo 41 excepto que se usó Cs_2CO_3 en lugar de K_2CO_3 produjo tioéter 64 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,50 g, 84,5%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,45 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,77 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,08-1,30 (m, 3H), 0,90-1,04 (m, 2H).

Etapa 4: La formilación de bromuro de arilo 64 siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo aldehído 65 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,513 g, 40%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,90 (s, 1H), 7,30-7,45 (m, 6H), 7,21-7,23 (m, 1H), 7,13 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,83 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,61-1,78 (m, 3H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,11-1,28 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H).

Etapa 5: La adición de acetonitrilo a aldehído 65 siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo hidroxinitrilo 66 en forma de aceite incoloro.

352

Rendimiento (0,426 g, 76%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33-7,45 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 5,93 (d, J = Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,80 (dd, J = Hz, 1H), 2,74-2,89 (m, 4H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 3H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,028-1,20 (m, 3H), 0,89-1,00 (m, 2H).

Etapa 6: Se hirvió una solución de hidroxinitrilo 66 (0,425 g, 1,16 mmol) y borano-dimetilsulfuro (0,5 mL, 5,27 mmol) en THF anhidroso en reflujo durante 18 hrs. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, y se agregó MeOH cuidadosamente hasta que cesó la formación de gas. Seguidamente se agregó HCl/MeOH (1,25 M) a la mezcla y se hizo hervir en reflujo durante 2 hrs y se concentró a presión reducida para producir amina 67 hidrocloruro en forma de aceite amarillo claro el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional. Rendimiento (0,555g, cuant.).

Etapa 7: A una solución de amina 67.HCl (0,252 g, 0,621 mmol) en EtOH se agregó Et_3N (0,12 mL, 0,86 mmol) seguido de Boc_2O (0,18 g, 0,825 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó molibdato de amonio (0,0778 g, 0,63 mmol) seguido de H_2O_2 (30%, 0,4 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h después de lo cual se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NH_4Cl ac. y se hizo una extracción adicional de la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secó con $MgSO_4$ anhidroso y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea

353

(gradiente de EtOAc-hexanos 20% a 100%) produjo carbamato 68 en forma de sólido amorfo.

Rendimiento (0,17 g, 54%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27-7,44 (m, 8H), 5,08 (s, 2H), 5,00 (br.s, 1H), 4,73 (dd, J = 3,1, 9.6 Hz, 1H), 3,46 (br, s, 1H), 3,09-3,13 (m 1H), 2,91 (d, J = 6,26 Hz, 2H), 1,87-2,00 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 3H), 1,54-1,74 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 0,94-1,30 (m, 5H).

Etapa 8: Se agitó una mezcla de bencil éter 68 (0,17 g, 0,336 mmol), Pd(OH)2 (20% en C activado) (0,050 g) y EtOH absoluto bajo una atmósfera de gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 hrs. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida para producir fenol 69 en forma de aceite incoloro el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional. Rendimiento (0,129 g, 92 %).

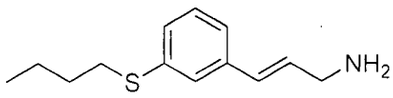
Etapa 9: La desprotección de carbamato 69 siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produjo el hidrocloruro del Ejemplo 55 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,084 g, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 7,84 (br. s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (t, J = 2,15 Hz, 1H), 6,93 (m , 1H), 3,09 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66-1,85 (m, 5H), 1,47-1,63 (m, 3H), 0,95-1,20 (m, 5H); **ESI MS** m/z 312,2 [M+H]+.

354

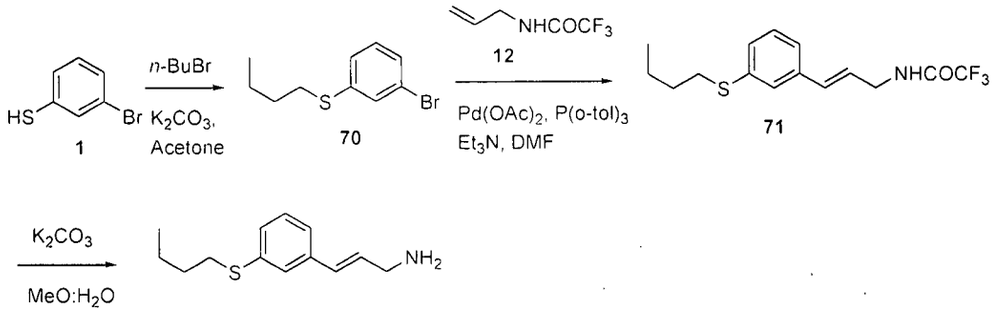
EJEMPLO 56

Preparación de (E)-3-(3-(butiltio)fenil)prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(butiltio)fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método que aparece en el Esquema 24.

Esquema 24



Etapa 1: Se agregó 3-Bromobencenotiol (1) (5 g, 26,45 mmol) a una mezcla de n-butilbromuro (3,62 g, 26,71 mmol) y K_2CO_3 (10,95 g, 79,35 mmol) en acetona y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Seguidamente se filtró la mezcla de reacción y y se lavó la torta de filtración con acetona. La concentración del filtrado a presión reducida produjo tioéter 70 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (6,01 g, 93,4 %); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,42 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,29-7,28 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,14-7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,94-2,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 2H), 0,95-0,91 (t, J =7,6 Hz, 3H)

Etapa 2: Se realizó la desgasificación de una solución de bromuro de arilo 70 (2 g, 8,23 mmol), alil trifluoroacetamida 12 (2,0 g, 13,16 mmol), tri-o-tolilfosfina (0,250 g, 0,823 mmol) y

trietilamina (12 mL) en DMF anhidrosa mediante burbujeo de argón durante 3 min. Se agregó acetato de Paladio (II) (0,185 g, 0,823mmol) a la mezcla y se realizó un burbujeo de argón a través de la mezcla de reacción durante otros 30 segundos para después aplicar vacío/argón tres veces. Se calentó la mezcla de reacción en argón a 90 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla a presión reducida para producir un líquido viscoso de marrón oscuro. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 5% a 30%) produjo (E)-N-(3-(3-(butiltio)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida (71) en forma de aceite amarillo claro el cual se solidificó después de permanecer en reposo.

Rendimiento (1,2 g, 46 %); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,57-6,53 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,17 (dt, J = 6,4, 15,6 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 0,92 (t, J =7,2, 3H).

Etapa 3: Se agitó una mezcla de trifluoroacetamida 71 (1 g, 3,15 mmol) y K_2CO_3 (1,6 gm, 12,61mmol) en MeOH:agua (2:1) a temperatura ambiente durante 5 hr. Se concentró la mezcla a presión reducida. La purificación con cromatografía de columna instantánea (gradiente MeOH - CH_2Cl_2 5%-20%) produjo el Ejemplo 56 en forma de aceite incoloro.

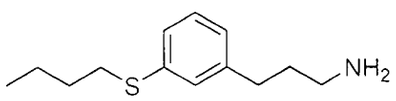
Rendimiento (0,65 g, 93%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (m, 1H), 7,25 (t, J =7,4 Hz, 1H), 7,203 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,149 (d, J =7,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,37 (dt, J =5,2, 15,6 Hz, 1H), 3,28 (d, J =5,2 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,2 Hz, 2H),

356

1,54 (m, J =7,2 Hz, 2H), 1,40 (m, J =7,2 Hz, 2H), 0,877 (t, J =7,6, 3H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) [illegible] 137,7, 136,8, 132,0, 129.1, 128,2, 126,5, 125,3, 123,1, 43,2, 31,5, 30,6, 21,2, 13,4; RP-HPLC **pureza** 99,2% (AUC); ESI MS m/z 222,17 [M+H]+.

EJEMPLO 57

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



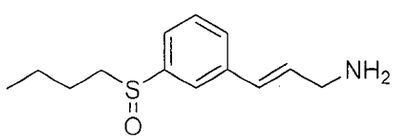
Se preparó 3-(3-(butiltio)fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 4.

Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 56 produjo, después de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente MeOH - DCM 5% a 20%) el Ejemplo 57 en forma de un semisólido de amarillo claro.

Rendimiento (0,58 g, 95%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,006 (d, J =7,2 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,59 (t, J =7,6 Hz, 2H), 1,75 (quinteto, J =7,2 Hz, 2H), 1,54 (quinteto, J =7,2 Hz, 2H), 1,40 (sexteto, J =7,2 Hz, 2H), 0,87 (t, J =7,2, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) [illegible] 142,2, 136,4, 128,9, 127,7, 125,5, 125,3, 31,8, 31,6, 30,6, 30,5, 21,2, 13,4; RP-HPLC **pureza** 95,35% (AUC); ESI MS m/z 224,24 [M+H]+.

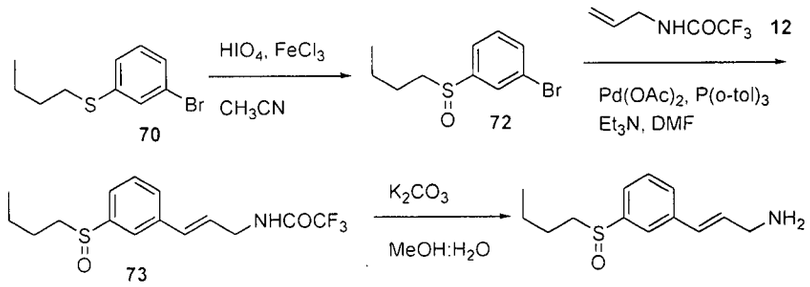
EJEMPLO 58

Preparación de (E)-3-(3-(butilsulfinil)fenil) prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(Butilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método que aparece en el Esquema 25.

Esquema 25



Etapa 1: A una solución agitada de tioéter 70 (2,0 g, 8,16 mmol) en CH_3CN a temperatura ambiente se agregó cloruro de hierro (III) (50 mg, 0,311 mmol) seguido de, al cabo de 5 min, ácido periódico (1,12 g, 9,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Se amortiguó la reacción mediante la adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio (20%, 30 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc tres veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con anhidroso Na_2SO_4, se filtraron y concentraron a presión reducida para producir sulfóxido 72 en forma de aceite marrón claro, el cual cristalizó después de permanecer en reposo.

Rendimiento (2,0 g, 93%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (m, 1H), 7,**62** (d, J = 7,6, 1H), 7,**52** (d, J = 7,6, 1H), 7,39 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,2, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre bromuro de arilo 72 y alil trifluoroacetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo alqueno 73 en forma de aceite amarillo claro el cual se solidificó después de permanecer en reposo. Se usó alqueno 73 en el próximo paso sin purificación adicional.

356

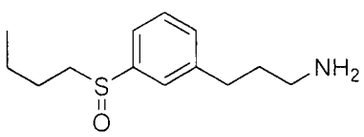
Rendimiento (1,4 g, 61%).

Etapa 3: La desprotección de trifluoro acetamida 73 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo después de la purificación con cromatografía de columna instantánea (gradiente MeOH - DCM 5%-20%) el Ejemplo 58 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,6 g, 84%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (m, 1H), 7,56-7,46 (m, 3H), 6,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,45 (dt, J =5,6, 16 Hz, 1H), 3,49 (d, J =11,6 Hz, 2H), 2,99-2,92 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 0,85 (t, J =7,2 Hz, 3H); RP-HPLC **pureza**, 96,26% (AUC); ESI MS m/z 238,27 [M+H]+.

EJEMPLO 59

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



Se preparó 3-(3-(Butilsulfinil)fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 57.

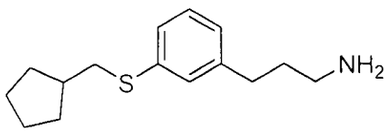
Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 58 produjo el Ejemplo 59 en forma de un semisólido de amarillo claro.

Rendimiento (0,55 g, 95%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48-7,43 (m, 3H), 7,36 (d, J = 6,8, 1H), 3,48 (br.s, 4H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 3H), 2,58 (t, J =6,8 Hz, 2H), 1,69 (quintet, J = 7,2 Hz, 2H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 3H), 0,84 (t, J =6,8 Hz, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 144,2, 143,3, 130,6, 129,0, 123,4, 121,3, 55,1, 40,3, 33,4, 32,1, 23,4, 21,1, 13,5; RP-HPLC **pureza** 98,97% (AUC); ESI MS m/z 240,21 [M+H]+.

359

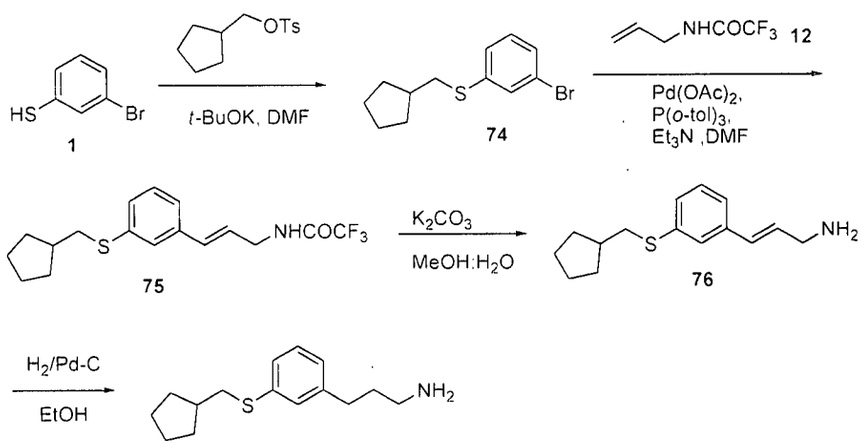
EJEMPLO 60

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



Se preparó 3-(3-(Ciclopentilmetiltio)fenil) propan-1-amina siguiendo el método que aparece en el Esquema 26.

Esquema 26



Etapa 1: Se agregó 3-Bromobencenotiol (1) (4,46 g, 23,59 mmol) a una mezcla de t-BuOK (8,82 g, 78,63 mmol) en DMF y se agitó a 0°C durante 10 min. Se agregó ciclopentilmetil-4-metilbencenosulfonato a la mezcla de reacción anterior a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo la capa acuosa con etil acetato tres veces, se secó con Na_2SO_4 y se concentró en vacuo para producir tioéter 74 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (5,1 g, 95,5%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (m, 1H), 7,26 (d, J = 7,2 Hz 1H), 7,21 (d, J =8 Hz, 1H), 7,12 (t,

360

J = 7,8 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre bromuro de arilo 74 y alil trifluoroacetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo alqueno 75 en forma de aceite amarillo claro el cual se solidificó después de permanecer en reposo.

Rendimiento (1,0 g, 39.5%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24-7,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J =16 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,14 (t, J =6,4 Hz, 2H), 2,93 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,64-1,63 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,33-1,26 (m, 2H).

Etapa 3: Se realizó la desprotección de alil trifluoroacetamida 75 siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 para producir amina 76 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,6 g, 83%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,36 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 3H), 6,46 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,23 (dt, J = 5,6, 15,6 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 1,6, 4 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,33 (s, 2H), 1,29-1,25 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 95,4% (AUC); ESI MS m/z 248,18 [M+H]+.

Etapa 4: La hidrogenación de alil amina 76 siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 produjo el Ejemplo 60 en forma de un semisólido de amarillo claro.

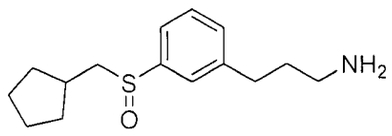
Rendimiento (0,17 g, 84%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,22 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8 Hz,

361

1H), 6,05 (br.s, 2H), 2,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (d, J = 7,6, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 4H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 2H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 142,19, 136,78, 128,89, 127,68, 125,44, 125,31, 39.14, 38,84, 38,04, 31,85, 31,76, 30,71, 24,67; RP-HPLC **pureza** 95,13% (AUC); ESI MS m/z 250,22 [M+H]+.

EJEMPLO 61

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



Se preparó 3-(3-(Ciclopentilmetilsulfinil) fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en los Ejemplos 58 y 59.

Etapa 1: La oxidación de (3-bromofenil) (ciclopentilmetil)sulfano 74 siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produjo 1-bromo-3-(ciclopentilmetil sulfinil)benceno en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (2,0 g, 94%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J =7,6 Hz, 1H), 2,03 (dd, J = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 8,8, 13,2 Hz, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre 1-bromo-3-(ciclopentilmetilsulfinil)benceno y alil trifluoro acetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produjo (E)-N-(3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil) alil)-2,2,2-trifluoroacetamida

362

en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,0 g, 40%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (m, 1H), 7,53-7,44 (m, 3H), 6,71 (br.d, 1H), 6,60 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,29 (dt, J = 8,4, 16 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,93 (dd, J = 6, 12,6 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 8,8, 12,8, 1H), 2,33-2,29 (m, 1H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 4H), 1,36-1,21 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-N-(3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produjo (E)-3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina en forma de un semisólido de amarillo claro.

Rendimiento (0,6 g, 82%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 6,56 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 5,6,16 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94(dd, J = 6, 12,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 8,8, 12,8, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,35-1,22 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 95,4% (AUC); ESI MS m/z 248,18 [M+H]+.

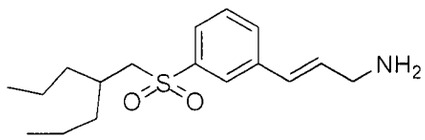
Etapa 4: La hidrogenación de (E)-3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 59 produjo el Ejemplo 61 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,24 g, 79%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,47 (d, 2,4 Hz, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 2,84 (d, 3,6 Hz, 1H), 2,821 (d, 1,6 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,566 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,15 (quinteto, J = 7,2 Hz, 1H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,52-

1,47 (m, 2H), 1,38-1,33 (m, 1H), 1,22-1,19 (m, 2H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 144,82, 143,52, 130,67, 129,04, 123,36, 121,26, 62,64, 40,61, 34,24, 34,00, 32,25, 32,06, 31,51, 24,54, 24,40 ; RP-HPLC pureza 95,1% (AUC); ESI MS m/z 266,23 [M+H]+.

EJEMPLO 62

Preparación de (E)-3-(3-(2-propilpentil sulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(2-Propilpentilsulfonil) fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 22, 3, y 56.

Etapa 1: La oxidación de (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produjo 1-bromo-3-(ciclohexilmetilsulfonil) benceno en forma de sólido blanco. Rendimiento (2,4 g, 72%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,35-1,40 (m, 8H), 0,851 (t, J =7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre 1-bromo-3-(ciclohexilmetilsulfonil)benceno y alil trifluoro acetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo después de la purificación con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc/hexano 5% a 30%) (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)alil) acetamida en forma de aceite amarillo claro el cual se solidificó después de permanecer en reposo.

Rendimiento (1,5 g, 66,6%); ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81

764

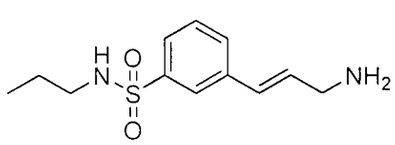
(m, 1H), 7,78 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J =8 Hz, 1H), 7,51 (t, J =7,6 Hz, 1H), 6,70 (bs, 1H), 6,59 (d, J =16 Hz, 1H), 6,28 (dt, J =6,4, 16 Hz, 1H), 4,17 (t, J =6 Hz, 2H), 3,01 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,04-1,97 (m, 1H) 1,39-1,30 (m, 4H), 1,25-1,19 (m, 4H), 0,83 (t, J =7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)alil) acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 después de la purificación con cromatografía de columna instantánea (gradiente de MeOH - DCM 5% a 20%) produjo el Ejemplo 62 en forma de sólido amarillo.

Rendimiento (0,7 g, 50%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (m, 1H), 7,73 (d, J =8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J =8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J =7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,45 (dt, J =6, 16 Hz, 1H), 3,76 (br.s, 2H), 3,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,01 (d, J =6 Hz, 2H), 2,02-196 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 4H), 1,27-1,16 (m, 4H), 0,82 (t, J =7,2 Hz, 6H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 140,4, 137,9, 130,96, 130,6, 129,8, 129.1, 126,3, 124,8, 58,5, 42,0, 34,7, 32,0, 18,5, 13,9; RP-HPLC **pureza** 95,96% (AUC); ESI MS m/z 310,34 [M+H]+.

EJEMPLO 63

Preparación de (E)-3-(3-Aminoprop-1-enil)-N-propilbencenosulfonamida



Se preparó (E)-3-(3-aminoprop-1-enil)-N-propilbencenosulfonamida siguiendo el método usado en los ejemplos 15 y 56.

Etapa 1: La sulfonación de n-propilamina con sulfonil cloruro 19 siguiendo el método usado en el Ejemplo 15 produjo 3-bromo-N-propilbencenosulfonamida en forma de líquido incoloro.

Rendimiento (2,15 g, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J =8 Hz, 1H), 7,71 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J =8 Hz, 1H), 4,38 (bs, 1H), 2,95 (q, J =6,8 Hz, 2H), 1,53 (q, J =7,2 Hz, 2H), 0,89 (t, J =7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre 3-bromo-N-propilbencenosulfonamida y alil trifluoroacetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo después de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 0% a 30%) (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(N-propilsulfamoil)fenil)alil) acetamida en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (1,6 g, 76%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7,85 (m, 1H), 7,76 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J =8 Hz, 1H), 7,483 (t, J =7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J =16 Hz, 1H), 6,48 (bs, 1H), 6,284 (dt, J =6,4 Hz, 16 Hz, 1H), 4,35 (t, J =6,4 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 2H), 1,501(q, J =7,2 Hz, 2H), 0,88 (t, J =7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(N-propilsulfamoil)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo después de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de MeOH: CH_2Cl_2 0% a 20%) (E)-3-(3-aminoprop-1-enil)-N-propilbencenosulfonamida 6 en forma de aceite incoloro.

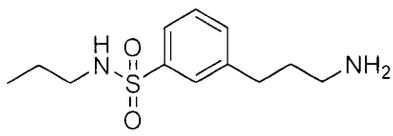
Rendimiento (0,95 g, 82%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO con D_2O) δ

766

7,75 (m, 1H), 7,65 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,603 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J =7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J =16 Hz, 1H), 6,45 (dt, J =5,6, 16 Hz, 1H), 3,30 (d, J =4,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J =7,2 Hz, 2H), 1,38-1,31 (m, 2H), 0,779 (t, J =7,6 Hz, 3H). RP-HPLC **pureza** 99.43% (AUC); ESI MS m/z 253,21 [M-H].

EJEMPLO 64

Preparación de 3-(3-aminopropil)-N-propil benceno sulfonamida



Se preparó 3-(3-Aminopropil)-N-propilbenceno sulfonamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 16.

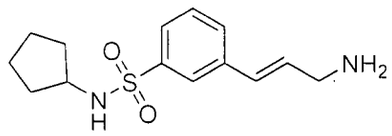
Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 63 produjo, después de la purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de MeOH:CH_2Cl_2 0% a 20%) el Ejemplo 64 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,2 g, 50%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO con D_2O) δ 7,60 (d, J =1,6 Hz, 1H), 7,585 (d, J =1,6 Hz, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 4H), 2,59 (t, J =7,2 Hz, 2H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 0,76 (t, J =7,2 Hz, 3H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 143,0, 140,6, 132,1, 129,0, 125,9, 123,8, 44,3, 32,6, 31,9, 22,3, 11,0; RP-HPLC **pureza** 98,76% (AUC); ESI MS m/z 257,23 [M+H]+.

367

EJEMPLO 65

Preparación de 3-(3-aminopropil)-N-ciclopentil bencenosulfonamida



Se preparó 3-(3-Aminopropil)-N-ciclopentil bencenosulfonamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 63.

Etapa 1: La reacción entre sulfonil cloruro 19 y pentilamina produjo 3-bromo-N-ciclopentilbencenosulfonamida en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (2,3 g, 98%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J =7,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,56 (d, J =8 Hz, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre 3-bromo-N-ciclopentilbencenosulfonamida y N-alil-2,2,2-trifluoro acetamida produjo (E)-N-(3-(3-(N-ciclopentilsulfamoil) fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (2,0 g, 70%) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,47 (t, J =7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J =16 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,28 (dt, J =6,4, 15,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J =7,2 Hz, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 3,64-3,57 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,38-1,32 (m, 2H).

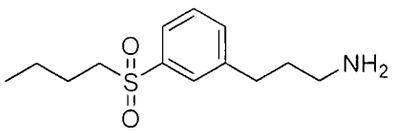
Etapa 3: La desprotección de (E)-N-(3-(3-(N-ciclopentilsulfamoil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida produjo el Ejemplo 65 en forma de aceite amarillo claro.

168

Rendimiento (1,2 g, 81%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J =8 Hz, 1H), 6,54 (d, J =16 Hz, 1H), 6,46 (dt, J =5,6, 16 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,54-1,35 (m, 2H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 142,0, 137,7, 132,1, 129,5, 129,4, 128,2, 125,0, 123,6, 54,4, 42,6, 32,3, 22,7. RP-HPLC **pureza** 95,01% (AUC); ESI MS m/z 279,30 [M-H].

EJEMPLO 66

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



Se preparó 3-(3-(Butilsulfonil)fenil)propan-1-amina siguiendo el método descrito más adelante.

Etapa 1: La oxidación de tioéter 70 siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produjo 1-bromo-3-(butilsulfonil)benceno.

Rendimiento (2,5 g, 90%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,79 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: Se purgó una mezcla de 1-bromo-3-(butilsulfonil)benceno (2 g, 7,24 mmol) y alil amina protegida 12 (1,2 g, 7,97mmol), acetato de tetrabutilamonio (4g) y $Pd(OAc)_2$ (0,5g, 2,17mmol) con argón durante 3 min y seguidamente se calentó a +90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con NH_4Cl (25ml) y se extrajo con etil acetato tres veces. Se

secaron las capas orgánicas combinadas con Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente EtOAc-hexanos 30 a 50%) produjo (E)-N-(3-(3-(butilsulfonil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida, un aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,3 g, 52%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 3H), 6,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,289 (dt, J =6,4 Hz, 16 Hz, 1H), 4,17 (t, J =6,4, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 2H), 0,92 (t, J =7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-N-(3-(3-(butiltio)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo (E)-3-(3-(butilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina. Rendimiento (0,524 g, 70%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,72 (d, J =16 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 6,0, 16 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 1,2, 6,4 Hz, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,48-137 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Etapa **4**: La hidrogenación de (E)-3-(3-(butilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 4 produjo, después de la purificación hecha con cromatografía instantánea (10% a 100% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 10%) Ejemplo 66 en forma de aceite amarillo claro.

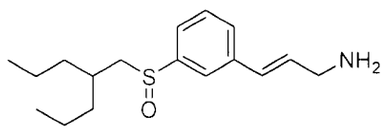
Rendimiento (0,080 g, 54%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, J =6,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 8 Hz,

370

2H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,82 (quint, J = 7,6 Hz, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,6 Hz, 3H). RP-HPLC **pureza** 95,05% (AUC); ESI MS m/z 255,38 [M+H]+.

EJEMPLO 67

Preparación de (E)-3-(3-(2-propilpentil sulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina



Se prepara (E)-3-(3-(2-Propilpentilsulfinil) fenil)prop-2-en-1-amina **a partir de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)alil)acetamida. Se preparó (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)alil)acetamida de la forma descrita en el** método que sigue.

Etapa 1: La oxidación de (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produjo 1-bromo-3-(2-propilpentilsulfinil) benceno.

Rendimiento (2,0 g, 95%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 4,4, 13 Hz, 1H), 2,59 (bs, 1H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,47-1,42 (m, 2H), 1,40-1,35 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 2H), 0,93-0,80 (m, 6H).

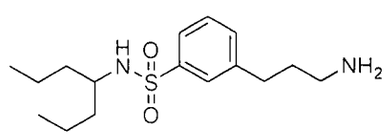
Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 1-bromo-3-(2-propilpentilsulfinil)benceno y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)alil) acetamida en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (2,0 g, 81%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (t, J = 2 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,53-7,51(m, 1H), 7,38 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,41 (br.s, 1H), 5,89-5,80(m, 1H), 5,29-5,23 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,83 (dd, J = 4,8, 13 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 9.2, 13 Hz, 1H), 2,00 (br.s, 1H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 6H), 0,94-0,86 (m, 6H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)alil) acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce el Ejemplo 67.

EJEMPLO 68

Preparación de 3-(3-aminopropil)-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida



Se preparó 3-(3-Aminopropil)-N-(heptan-4-il) bencenosulfonamida siguiendo el método usado en los Ejemplos 63 y 64.

Etapa 1: La sulfonación de heptan-4-amina mediante sulfonil cloruro 19 produjo 3-bromo-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida en forma de líquido incoloro.

Rendimiento (1,29 g, 99%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,79 (d, J =8 Hz, 1H), 7,68 (d, J =8 Hz, 1H), 7,38 (t, J =8 Hz, 1H), 4,18 (d, J =8,8 Hz, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 1,43-1,37 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 4H), 1,29-1,21 (m, 2H), 0,80 (t, J =7,2 Hz, 6H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 3-bromo-N-(heptan-4-

372

il)bencenosulfonamida y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(N-heptan-4-ilsulfamoil)fenil)alil) acetamida en forma de aceite incoloro.

Rendimiento(0,75 g, 50%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (s, 1H), 7,75 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J =7,6 Hz, 1H), 7,46 (t, J =7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J =16 Hz, 1H), 6,46 (br.s, 1H), 6,27 (dt, J =**6,4, 16 Hz**, 1H), 4,19 (t, J =6 Hz, 2H), 3,29-3,25 (m, 1H), 1,40-1,31 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 4H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,77 (t, J =7,2 Hz, 6H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(N-heptan-4-ilsulfamoil)fenil)alil) acetamida produjo (E)-3-(3-aminoprop-1-enil)-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida.

Rendimiento (0,55 g, 96%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,53 (t, J =8 Hz, 1H), 6,61 (d, J =16 Hz, 1H), 6,42 (dt, J =5,6 Hz y 16 Hz, 1H), 3,37 (d, J =5,2, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 4H), 1,23-1,17 (m, 4H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J =7,2 Hz, 6H). ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 142,8, 137,7, 132,6, 129.3, 127,8, 124,8, 123,4, 52,7, 42,8, 36,5, 18,0, 13,6; RP-HPLC tR = 5,10 min, 99.69% (AUC); ESI MS m/z 309.51 [M-H].

Etapa 4: La hidrogenación de (E)-3-(3-aminoprop-1-enil)-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida, siguiendo el método usado en el Ejemplo 16, dió el Ejemplo 69 crudo como un aceite incoloro que fue purificado en las próximas dos etapas.

Etapa 5: A una solución agitada de 3-(3-aminopropil)-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida (0,3 g, 0,96 mmol), se añadió TEA (0,106 g, 0,1 mmol) en CH_2Cl_2, Boc_2O (0,23 g, 0,1 mmol) a 0°C bajo

ambiente inerte y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Se partió la mezcla de reacción entre agua y DMC. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida seguida de purificación mediante cromatografía por columna (gel de sílice, 0% al 30% gradiente de acetato etílico - hexano) para dar *terc*-butil 3-(3-(*N*-heptan-4-ilsulfanil)fenil)-propilcarbamato como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,39 g, 99%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70-7,68 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 2H), 4,55 (br.s, 1H), 4,27 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,71(t, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,81 (quinteto, *J*=7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 6H), 0,76 (t, *J*=7,2, 6H).

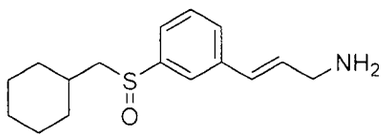
A una solución agitada de *terc*-butil 3-(3-(*N*-heptan-4-ilsulfamoil)fenil)propilcarbamato (0,39 g, 0,945 mmol) en DCM, se añadió por gotas HCl-dioxano (4M, 5,0 mL) a 0°C bajo ambiente inerte. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas y concentró a presión reducida para dar un líquido amarillo que fue lavado con éter dietílico. Se secó el líquido resultante bajo bomba de elevado vacío para dar 3-(3-aminopropil)-*N*-(heptan-4-il)bencenosulfonamida hidrocloruro como semisólido amarillo.

Rendimiento (0,3 g, 91%); ^{1}H NMR (400. MHz, CD_3OD) δ 7,73-7,71 (m, 2H), 7,51-7,49 (m, 2H), 3,20-3,0 (m, 1H), 2.96 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 2,1 (t, *J*=8, Hz, 2H), 2,1-1,7 (m, 2H), 1,6-1,5 (m, 8H), 0,5 (t, *J*=7, Hz, 6H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 144,, 143,, 133,, 130,, 127,, 125.9, 54,7, 40,2, 39,3, 33,2, 30,1, 19,6, 14,1; RP-HPLC t_R = 5.10 min, 99,69% (AUC); ESI MS *m/z* 309,51 [M-

H]$^+$

EJEMPLO 69

Preparación de (E)-3-(3-(ciclohexilmetil sulfinil) fenil)prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(Ciclohexilmetilsulfinil) fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método usado en los Ejemplos 2, 66, y 9.

Etapa 1: El acoplamiento de Heck de 1-bromo-3-(ciclohexilmetilsulfinil)benceno y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 66 produjo (E)-N-(3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Rendimiento (1,0 g, 27%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 (m, 1H), 7,72 (m, 1H) 7,58 (d, J =4,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,4Hz, 2H), 6,614 (d, J =16 Hz,1H), 6,393 (dt, J = 6, 16 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76-2,65 (m, 2H), 1,94 (d, J =12 Hz, 1H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,28-1,01 (m, 6H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6) δ 156,7, 156,3, 156,0, 155,6, 145,7, 137,3, 130,2, 129.8, 129.5, 128,7, 126,7, 122,8, 121,1, 63,9, 40,9, 32,6, 32,5, 31,4, 25,6, 25,4, 25,2. RP-HPLC tR = 6,07 min, 95,02% (AUC); ESI MS 372,4 m/z [M-H].

Etapa 2: La desprotección de (E)-N-(3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produjo el Ejemplo 69 en forma de aceite amarillo claro.

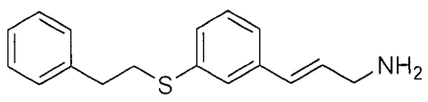
Rendimiento (0,098 g, 88%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69-

375

7,72 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,48 (dt, J = 5,9, 15,8 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 1,2, 5,7 Hz, 2H), 2,81 (dd, J = 5,1, 13,3 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 8,8, 13,3 Hz, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,63-1,92 (m, 5H), 1,08-1,37 (m, 5H); RP-HPLC **pureza** 94,3% (AUC); ESI MS 278,8 m/z [M+H]+.

EJEMPLO 70

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



Se preparó 3-(3-(Fenetiltio)fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en los Ejemplos 56 y 57.

Etapa 1: La alquilación de tiofenol 1 mediante (2-bromoetil)benceno siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produjo, después de la purificación con cromatografía de columna en gel de sílice (sílice malla 230-400, 100% hexano) (3-bromofenil)(fenetil)sulfano. (Rendimiento 6,0 g, 96,77%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,21 (t, J = 8 Hz, 4H), 7,14 (t, J =7,6 Hz, 1H), 3,17 (t, J =7,2 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de (3-bromofenil)(fenetil)sulfano y alil amida 12 produjo (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(fenetiltio)fenil)alil)acetamida en forma de sólido amarillo claro.

Rendimiento (0,7 g, 31,8%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (m, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 3H), 6,55 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,38 (br.s, 1H), 6,17 (dt, J =6,4, 15,6 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 6,4, 2H), 3,20-3,16 (m, 2H),

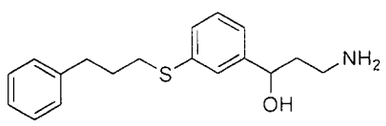
2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H); RP-HPLC tR = 6,83 min, 97,53% (AUC); ESI MS m/z 364,33 [M-H].

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(fenetiltio)fenil)alil)acetamida produjo el Ejemplo 70 en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,070 g, 64%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34-7,36 (m, 1H), 7,13-7,28 (m, 8H), 6,46-6,52 (m, 1H), 6,34 (dt, J = 6,1, 16,0 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 1,4, 5,9 Hz, 2H), 3,12-3,18 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 97,1% (AUC); ESI MS m/z 253,7 $[M+H- NH_3]+$.

EJEMPLO 71

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



Se preparó 3-Amino-1-(3-(3-fenilpropiltio) fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 8.

Etapa 1: La alquilación de tiofenol 1 con (3-bromopropil)benceno produjo, después de la purificación con cromatografía de columna en gel de sílice (sílice malla 230-400, 100% hexano) (3-bromofenil)(3-fenilpropil) sulfano.

Rendimiento (4,51g , 56%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,22-7,16 (m, 4H), 7,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,97 (quint., 2H).

Etapa 2: La formilación de (3-bromofenil)(3-fenilpropil)sulfano produjo, después de la purificación con

cromatografía de columna en gel de sílice (sílice malla 230-400, EtOAc - hexano 5%) 3-(3-fenilpropiltio)benzaldehído.

Rendimiento (2,775 g, 52,79%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27(t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,88 (quint., J = 7,2 Hz, 2H).

Etapa 3: La adición de acetonitrilo a 3-(3-fenilpropiltio)benzaldehído produjo, después de la purificación con cromatografía de columna en gel de sílice (sílice malla 230-400, 40% EtOAc - hexanos) 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilpropiltio)fenil)propanonitrilo.

Rendimiento (1,40g, 43%) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 7,19 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 5,9 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 2,9 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H),1,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

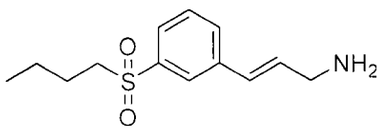
Etapa 4: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilpropiltio)fenil)propanonitrilo produjo, después de la purificación con cromatografía de columna en gel de sílice (sílice malla 230-400, 10% MeOH - CH_2Cl_2) Ejemplo 71. Rendimiento (0,242 mg 34%). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32 (m, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,19-7,13 (m, 5H), 4,704 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 2,9 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,84-2,73 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,87-1,82 (m, 2H). ^{13}C RMN (DMSO) δ 147,3, 142,7, 138,0, 129,9, 129,5, 129,4, 128,8, 127,5, 126,9, 124,4, 73,2, 44,2, 39.5, 35,5, 33,4, 32,1; RP-HPLC **pureza** 95,93% (AUC); ESI MS m/z

378

302,37 [M+H]+.

EJEMPLO 72

Preparación de (E)-3-(3-(butilsulfonil)fenil) prop-2-en-1-amina

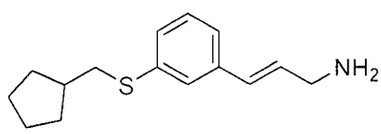


Se preparó (E)-3-(3-(Butilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 66.

Rendimiento (0,524 g, 70%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 6,72 (d, J =16 Hz, 1H), 6,477 (dt, J = 6,0, 16 Hz, 1H), 3,543 (dd, J = 1,2, 6,4 Hz, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,48-137 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 3H); RP-HPLC, t_R = 3,86 min, 98,8% (AUC); ESI MS m/z 238,4 $[M-NH_2]^+$.

EJEMPLO 73

Preparación de (E)-3-(3-(ciclopentilmetiltio) fenil) prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(Ciclopentilmetiltio) fenil)prop-2-en-1-amina (76) siguiendo el método usado en el Ejemplo 60 y 58.

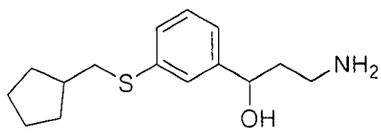
Se desprotegió trifluoroacetamida de alil 75 siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 para dar amina 76 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,083 g, 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,32-7,34 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 6,49 (dt, J = 1,4, 15,9 Hz, 1H), 6,23 (dt, J = 6,1, 15,8 Hz, 1H), 3,38 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,08 (septeto, J = 7.6 Hz, 1H), 1,78-

1,87 (m, 2H), 1,498-1,70 (m, 4H), 1,25-1,35 (m, 2H); FE-HPLC, t_R = 11.00 min, 97,8% (AUC); ESI MS *m/z* 231,2 $[M+H-NH_2]^+$.

EJEMPLO 74

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclopentilmetil tio)fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetiltio) fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 60 y 8.

Etapa 1: La formilación de bromuro de arilo 74 siguiendo el método usado en el Ejemplo 4 dió, previa purificación mediante cromatografía por destello (5% EtoAc - hexano) produce 3-(ciclopentilmetiltio)ben-zaldehído como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (2,1 g, 43%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,15-2,11 (m, 1H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 4H), 1,33-1,25 (m, 2H).

Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclopentilmetiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (10% al 50% gradiente EtoAc - hexanos) 3-(3-(ciclopentil metiltio)fenil)-3-hidro-xipropanonitrilo como un aceite incoloro.

Rendimiento (1,5 g, 60%); ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,31 (m, 1H), 7,0-7,21 (m, 2H), 7,17-7,15 (m, 1H), 5,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,77 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2,36-2,10 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 2H).

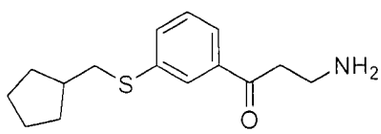
Etapa 3: La reducción con borano-dimetilsulfuro con 3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropano nitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 33 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (5-10% 7N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2), el Ejemplo 74 como un aceite incoloro.

380

Rendimiento (1,1 g, 72%); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,36 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,99 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,14-2,03 (m, 1H), 2,00-1,94 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,37-1,29 (m, 2H); RP-HPLC, t_R = 6,06 min, 95,03% (AUC); ESI MS m/z 266,30 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 75

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



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetiltio) fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 28.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 74 con Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropil carbamato como un aceite incoloro.

Rendimiento (1,0 g, 72%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 7,31 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,88 (bs, 1H), 4,70 (br,s, 1H), 3,50 (br,s, 1H), 3,28 (br,s, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,93 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,85-1,81 (m, 4H), 1,69-1,58 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,25 (m, 2H).

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato con periodinano de Des-Martin dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (10% al 40% gradiente EtOAc - hexanos)

terc-butil 3-(3-(ciclopentil-metiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato como un aceite incoloro.

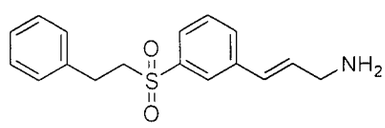
Rendimiento (0,55 g, 69%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (br,s, 1H), 3,53 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,32-1,27 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato dio el hidrocloruro del Ejemplo 75 como un sólido blanco.

Rendimiento (0.15 g, 83%); ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,51 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz): δ 198,4, 142,2, 140,4, 137,9, 134,5, 130,4, 128,5, 126,3, 40,6, 40,1, 36,5, 35,9, 33,3, 26,1. RP-HPLC, t_R = 5,48 min, 95.11% (AUC); ESI MS m/z 264,26 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 76

Preparación de (E)-3-(3-(fenetilsulfonil) fenil)prop-2-en-1-amina



Se preparó (E)-3-(3-(Fenetilsulfonil)fenil) prop-2-en-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 70 y 62.

382

Etapa 1: La oxidación de (3-bromofenil) (fenetil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 62 produce 1-bromo-3-(fenetilsulfonil)benceno.

Rendimiento 3,4g, 94,4%; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 3H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 1-bromo-3-(fenetilsulfonil)benceno y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (5%-30% gradiente EtoAc - hexanos) (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(fenetilsulfonil)fenil)alil)acetamida como un semisólido amarillo pálido.

Rendimiento (1,0 g, 42%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,89 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz , 1H), 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,29-7,18 (m, 3H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,303 (dt, J = 6,4 and 16 Hz, 1H), 4,22 -4,17 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,09-3,03 (m, 2H); RP-HPLC, t_R = 6,06 min, 88% (AUC); ESI MS m/z 396,27 [M-H]$^-$.

Etapa 2: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(fenetilsulfonil)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 62 dio el Ejemplo 76 como un aceite incoloro.

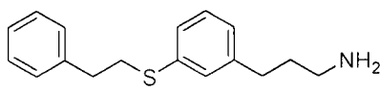
Rendimiento (0,079 g, 70%); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,91 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,10-7,17 (m, 3H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,50 (dt, J = 5,7, 15,8 Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,43 (dd, J =

387

1,4, 5,9 Hz, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H); FF-HPLC, t_R = 8,41 min, 93,6% (AUC); ESI MS m/z 285,2 $[M+H-NH_3]^+$.

EJEMPLO 77

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



Se **preparó** 3-(3-(Fenetiltio)fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 76, 4, 56.

Etapa 1: La hidrogenación de *(E)*-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(fenetilsulfonil)fenil)alil)acetamida dio 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-fenetilsulfonil)fenil)propil)acetamida como un semisólido amarillo.

Rendimiento (0,53 g, 99%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,309 (t, *J*= 19 Hz, 2H), 7,23-7,15 (m, 6H), 7,00 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,20 (bs, 1H), 3,40 (q, *J*=6,4 Hz, 2H), 3,17 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,65 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,92 (quinteto, 2H).

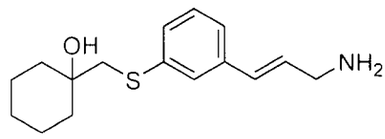
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(fenetilsulfonil)fenil)alil)acetamida siguiendo el método utilizado en el Ejemplo 56 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (10% 7N NH_3 en el 5%-20% gradiente de MeOH - DCM) el Ejemplo 77 como un aceite amarillo.

Rendimiento (0,250 g, 75%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ with 5% D_2O, 400 MHz) δ 7,30 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,17 (t, *J*=7,6, 2H), 2,92 (t, *J*= 7,6 Hz, 2H), 2,73 (br,s, 2H), 2,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,75 (quinteto, *J* = 7,2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 143,3,

140,0, 135,8, 129.9, 128.5, 128.3, 127.9, 126.2, 125.7, 125.5, 41.0, 38.9, 34.7, 34.6, 33.4, 32.3; RP-HPLC t_R = 6.21 min, 95.03% (AUC); ESI MS *m/z* 272.30 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 78

Preparación de (E)-1-((3-(3-aminoprop-1-enil) feniltio)metil)ciclohexanol



Se preparó (E)-1-((3-(3-aminoprop-1-enil) feniltio)metil)ciclohexanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 25 y 56.

Etapa 1: La reacción entre 1-oxaspiro [2,5]octano y tiofenol 1 siguiendo el método usado en el Ejemplo 25 dio 1-((3-bromofeniltio)metil) ciclohexanol como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (2,8 g, 70%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,53 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,0, 12 Hz, 2H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 1,95 (s, 1H), 1,68-1,58 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 4 H), 1,25-1,21 (m, 2H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 1-((3-bromofeniltio)metil)ciclohexanol y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (40% EA - hexanos), (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-((1-hidroxiciclohe-xil)metiltio) fenil)alil)acetamida como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,0 g, 43%); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,42 (m, 1H), 7,27 (dt, *J* = 2,0, 6,4 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,55 (d,

385

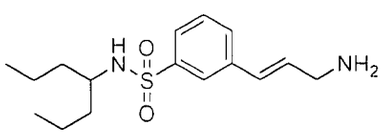
J =16 Hz, 1H), 6,24 (dt, J = 6,4, 16 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 6 Hz, 2H), 3,1 (s, 2H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,51-1,59 (m, 3H), 1,44-1,47 (m, 2H), 1,29-1,30 (m, 1H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio)fenil) alil)acetamida dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (20% al 50% del 20% gradiente 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2) el Ejemplo 78 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,060 g, 81%); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,40-7,41 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 4H), 6,49 (dt, J = 1,4, 16,0 Hz, 1H), 6,34 (dt, J = 6,1, 15,9 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 3,07 (s, 2H), 1,49-1,68 (m, 7H), 1,40-1,47 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 1H); RP-HPLC t_R = 8,68 min, 97,1% (AUC); ESI MS m/z 243,2 [M-NH_3-H_2O+H]$^+$.

EJEMPLO 79

Preparación de (E)-3-(3-aminoprop-1-enil)-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida



Se preparó (E)-3-(3-Aminoprop-1-enil)-N-(heptan-4-il)bencenosulfonamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 68.

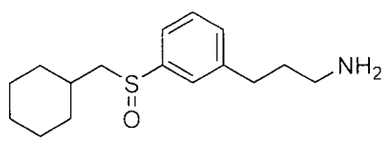
Rendimiento (0,55 g, 96%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (s, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,53 (t, J =8 Hz, 1H), 6,61 (d, J =16 Hz, 1H), 6,42 (dt, J =5,6 Hz y 16 Hz, 1H), 3,37 (d, J =5,2, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 1,33-1,25 (m, 4H), 1,23-1,17 (m, 4H), 1,09-1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J =7,2 Hz, 6H); ^{13}C RMN (DMSO-d_6, 100 MHz)

386

δ 142,8, 137,7, 132,6, 129.3, 127,8, 124,8, 123,4, 52,7, 42,8, 36,5, 18,0, 13,6; RP-HPLC **pureza** 99,69% (AUC); ESI MS m/z 309,51 [M-H].

EJEMPLO 80

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



Se **preparó** 3-(3-(Ciclohexilmetilsulfinil) fenil)pro-pan-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 69 y 59.

Etapa 1: La hidrogenación de **(E)-N-(3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)alil)-2,2,2-trifluoracetamida** siguiente el método usado en el Ejemplo 59 **dio *N*-(3-(3-ciclohexilmetilsulfinil)fenil)propil-2,2,2-trifluoroacetamida como un aceite incoloro.**

Rendimiento (0,57 g, 71%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,45 (br,s, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H) 7,37 (br,s, 1H), 3,20 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,67-2,50 (m, 4H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 4H), 1,28-1,03 (m, 6H); ESI MS m/z 278 $[M+H]^+$.

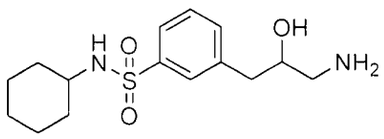
Etapa 2: La desprotección de *N*-(3-(3-ciclohexilmetilsulfinil)fenil)propil)-2,2,2-trifluoracetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 69 dio el Ejemplo 80 como un aceite amarillo pálido.

387

Rendimiento (0,265g, 64%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,56 (m, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,355 (d, J=6,4 Hz, 1H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,54-2,50 (m, 2H), 1,935 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,68-1,55 (m, 8H), 1,27-1,00 (m, 6H); RP-HPLC t_R = 4,64 min, 97,31% (AUC); ESI MS m/z 280,28 $[M+H]^+$.

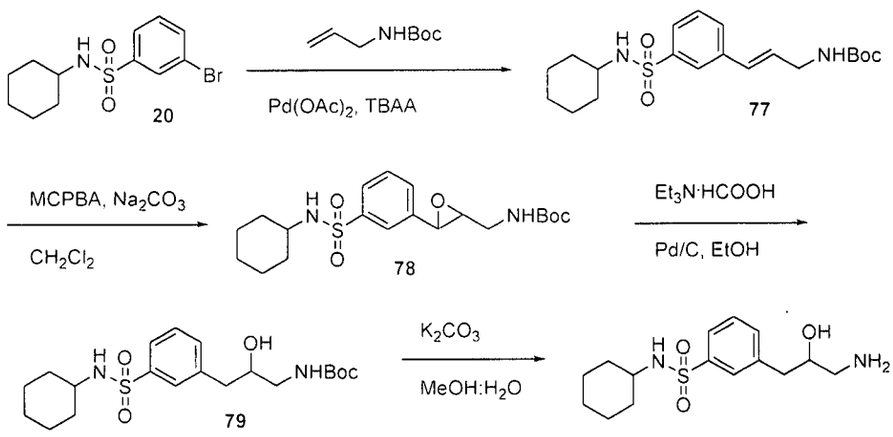
EJEMPLO 81

Preparación de 3-(3-amino-2-hidroxipropil)-N-ciclohexilbencenosulfonamida



Se preparó 3-(3-Amino-2-hidroxipropil)-N-ciclohexilbencenosulfonamida según se muestra en el Esquema 27.

Esquema 27.



Etapa 1: El acoplamiento de Heck entre bromuro de arilo 20 y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 66 produjo alilcarbamato 77 en forma de aceite anaranjado.

Rendimiento (0,71 g, 53%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (t, J = 1,57 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 7,49-7,54 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 6,52 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,30 (dt, J = 5,8, 15,8 Hz, 1H), 4,70 (br.s, 1H), 4,43 (br.d, J = 7,6 Hz, 1H),

3,85-3,95 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,38-1,54 (m, 10H), 1,05-1,30 (m, 5H).

Etapa 2: A una solución de alilcarbamato 77 (0,48 g, 1,217 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó MCPBA (77%, 0,72 g, 3,2 mmol) seguido de $NaHCO_3$ (0,24 g, 2,86 mmol) y Na_2CO_3 (0,24 g, 2,27 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso (10%) y se extrajo el producto con CH_2Cl_2 tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera- $NaHCO_3$, se secó con Na_2SO_4 anhidroso y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 10% a 50%) produjo epóxido 78 en forma de aceite incoloro el cual se usó en el próximo paso sin purificación adicional. Rendimiento (0,322 g, 64%).

Etapa 3: Se realizó la desgasificación de una mezcla de epóxido 78 (0,278 g, 0,676 mmol), complejo HCOOH. Et_3N (5:2, 1,5 mL), Pd/C (10% peso, 0,048 mg) en EtOH absoluto mediante la aplicación de vacío/argón 3 veces. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 hr, seguidamente se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc-hexanos 20% a 100%) produjo alcohol 79 en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,0758 g, 27%); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64-7,67 (m, 1H), 7,60 (dt, J = 2,2, 6,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 6,72 (br.t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 3H), 2,77 (dd, J = 4,3, 13,9 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 8,0, 13,7 Hz, 1H),

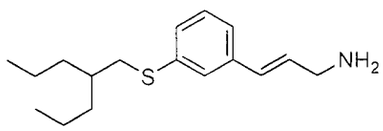
389

1,48-1,58 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H), 0,92-1,12 (m, 5H).

Etapa 4: Se agitó una mezcla de carbamato 79 (0,0758 g, 0,184 mmol), HCl/i-PrOH (5,5 N, 1,0 mL) en EtOAc a temperatura ambiente durante 3 hrs y se concentró a presión reducida para producir el hidrocloruro del Ejemplo 81 en forma de aceite incoloro. Rendimiento (0,0585 g, 91%); ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77-7,80 (m, 1H), 7,73 (dt, J = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 7,47-7,54 (m, 2H), 3,99-4,06 (m, 1H), 2,78-3,10 (m, 5H), 1,60-1,70 (m, 4H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,08-1,30 (m, 5H); ESI MS m/z 313,0 [M+H]+.

EJEMPLO 82

Preparación de (E)-3-(3-(2-propilpentiltio) fenil)prop-2-en-1-amina



Se prepara (E)-3-(3-(2-Propilpentiltio)fenil) prop-2-en-1-amina a partir de (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)alil)acetamida. Se preparó (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)alil)-acetamida siguiendo el método descrito a continuación. siguiendo el método usado en los ejemplos 22 y 56.

Etapa 1: El acoplamiento de Heck de (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 66 dio, previa purificación del crudo mediante cromatografía por destellao (5% al 30% gradiente EtOAc - hexano) (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)alil)-acetamida, como un semisólido amarillo pálido.

Rendimiento (0,85 g, 71 %); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,30 (s, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,5 (br,s, 1H), 6,20-6,13 (m, 1H), 4,15 (t, J =

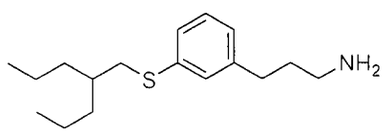
390

6,0 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,65 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 1,44-1,25 (m, 8H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 6H), RP-HPLC pureza 94,92% (AUC); ESI MS m/z 372,26 $[M-H]^+$.

Etapa 2: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce el Ejemplo 82.

EJEMPLO 83

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

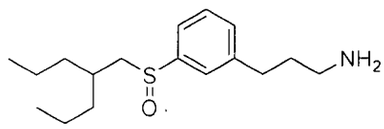


Se prepara 3-(3-(2-Propilpentiltio)fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 59.

Etapa 1: La hidrogenación de Ejemplo 82 siguiendo el método usado en el Ejemplo 59 produce el Ejemplo 83.

EJEMPLO 84

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



Se preparó 3-(3-(2-Propilpentilsulfinil)fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 67, 59.

Etapa 1: La hidrogenación de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)alil) acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 59 produjo 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil) fenil)propil)acetamida en forma de aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,5 g, 71%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (br.s,

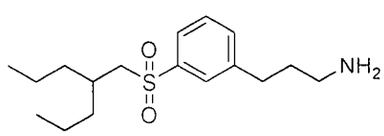
1H), 3,40 (q, J = 7,2, 13,6 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 8,8, 13,2 Hz, 1H), 2,00-1,95 (m, 2H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 8H), 0,93-0,86 (m, 6H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produjo el Ejemplo 84 en forma de un semisólido de amarillo claro.

Rendimiento (0,04 g, 10%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49-7,46 (m, 3H), 7,36 (br.s, 1H), 2,72-2,66 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,35-1,19 (m, 8H), 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 0,80 (t, J = 6,8 Hz, 3H); RP-HPLC **pureza** 95,4% (AUC); ESI MS m/z 295,30 [M+H]+.

EJEMPLO 85

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

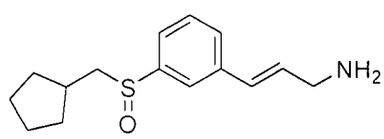


Se prepara 3-(3-(2-Propilpentilsulfonil)fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 59.

Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 62 siguiendo el método usado en el Ejemplo 59 produce el Ejemplo 85.

EJEMPLO 86

Preparación de (E)-3-(3-(ciclopentilmetil sulfinil)fenil)prop-2-en-1-amina



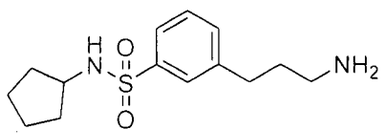
Se preparó (E)-3-(3-(Ciclopentilmetilsulfinil) fenil)prop-2-

en-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 61.

Rendimiento (0,6 g, 82%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 6,56 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 5,6,16 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 6, 12,8 Hz, 1H), 2,66 (dd, J = 8,8, 12,8, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,68-1,55 (m, 4H), 1,35-1,22 (m, 2H); RP-HPLC **pureza** 95,4% (AUC); ESI MS m/z 248,18 [M+H]+.

EJEMPLO 87

Preparación de 3-(3-aminopropil)-N-ciclopentil bencenosulfonamida



Se **preparó** 3-(3-Aminopropil)-N-ciclopentil bencenosulfonamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 65.

Etapa 1: La hidrogenación del Ejemplo 65 siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 dio **(3-(3-aminopropil)-*N*-ciclopentilbencenosulfonamida** como un aceite incoloro crudo.

Rendimiento (0,3 g, 99%), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 + 5% D_2O) δ 7,62-7,60 (m, 2H), 7,51- 7,44 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H).

Etapa 2: La desprotección de 3-(3-aminopropil)-*N*-ciclopentilbencenosulfonamida (0,34 g, 1,2 mmol) con Boc_2O (0,289 g, 1,32 mmol) dio *terc*-butil 3-(3-(*N*-ciclopentilsulfamoil)fenil)propilcarbamato como un aceite amarillo pálido.

Rendimiento (0,415 g, 90%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70

393

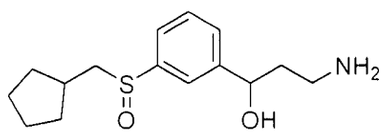
(d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 2,72 (t, J = 8 Hz, 2H), 1,86 -1,75 (m, 4H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de *terc*-butil 3-(3-(*N*-ciclopentilsulfamoil)fenil)propilcarbamato dio el Ejemplo 87 como un semisólido amarillo.

Rendimiento (0,21 g, 63%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74-7,71 (m, 2H), 7,51(d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,96 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,03- 1,96 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 4H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 100 MHz) δ 143,2, 143,1, 133,5, 130,4, 127,7, 126,0, 56,2, 40,3, 33,9, 33,2, 30,1, 24,1; RP-HPLC t_R = 4,26 min, 95,26% (AUC); ESI MS m/z 283,30 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 88

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclopentilmetil sulfinil)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetil sulfinil)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 58 y 74.

Etapa 1: Se realizó la oxidización de *terc*-butil 3-(3-(ciclopentilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 para producir *terc*-butil 3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)-3-hidro-xipropilcarbamato como un aceite amarillo pálido.

Rendimiento (0,2 g, 64%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,31 (m,

394

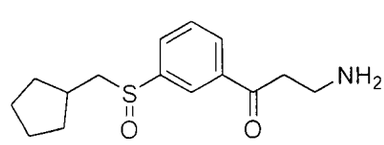
1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,88 (br,s, 1H), 4,70 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,50 (bs, 1H), 3,28 (bs, 1H), 3,20-3,09 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 1H), 2,63-2,68(m, 1H) 2,09-2,13 (m, 1H), 1,81-1,85 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,49-1,56 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,35 (m, 2H).

Etapa 2: A una solución agitada de *terc*-butil 3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato (0,2 g, 0,524 mmol) en DCM anhidro, se añadió TFA (0,3 g, 2,62 mmol) bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 17 horas y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía por destello (5% al 10% gradiente MeOH - DCM) para dar el hidrocloruro del Ejemplo 88 como semisólido.

Rendimiento (0,125 g, 84%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,59 (m, 3H), 4,94 (dd, *J* = 3,6, 3,3 Hz, 1H), 3,06-3,16 (m, 2H), 2,96-3,02 (m, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 2,03-2,09 (m, 1H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 1,37-1,42 (m, 1H), 1,29-1,35 (m, 1H); RP-HPLC purity 94,65% (AUC); ESI MS m/z 282,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 89

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclopentilmetil sulfinil)fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetil

305

sulfinil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 75.

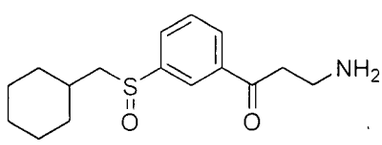
Etapa 1: La protección del Ejemplo 88 siguiendo el método usado en el Ejemplo 75 produce terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropil carbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato produce terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclopentilmetilsulfinil)fenil)-3-oxopropilcarbamato produce el hidrocloruro del Ejemplo 89.

EJEMPLO 90

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfinil)fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfinil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 8, 28, y 58.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 8 con Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 75 produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxipro pilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)-3-hidroxi propilcarbamato.

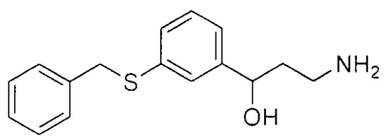
396

Etapa 3: La oxidación de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)-3-oxopropil carbamato.

Etapa 4: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfinil)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el Ejemplo 90.

EJEMPLO 91

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



Se preparó 3-Amino-1-(3-(benciltio)fenil) propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 23 y 8.

Etapa 1: La formilación de bencil(3-bromofenil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (gel de sílice, 100-200 mesh, 1° acetato etílico en hexanos) 3-(benciltio)benzaldehido.

Rendimiento (0,9 g, 30%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,96 (s, 1H), 7,83 (t, J = 1,6, 1H), 7,70-7,63 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 4,33 (s, 2H).

Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(benciltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (gel de sílice, 100-200 mesh, 20% acetato etílico en hexanos) 3-(3-(benciltio)fenil)-3-hidroxi propanonitrilo.

397

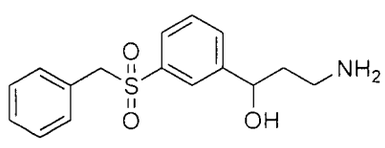
Rendimiento (0,5g , 67%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,26-7,16 (m, 4H), 5,96 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,960 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,88 (dd, J= 4,8, 16,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 6,8, 16,8 Hz, 1H).

Etapa 3: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(benciltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (100-200 malla de sílica, 10% MeOH en DCM con NH_3) el Ejemplo 91 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,130 g, 51%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J = 7,2, 2H), 7,30-7,27 (m, 3H), 7,22 (t, J = 7,2, 2H), 7,16 (d, J = 7,6,1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,6 (t, J = 6,4, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,37 (br,s, 1H), 2,60 (sextato, J = 6,4 Hz, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H), RP-HPLC purity 94,80% (AUC); ESI MS m/z 274,16 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 92

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



Se preparó 3-Amino-1-(3-(bencilsulfonil) fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 91 y 3.

Etapa 1: La oxidación de 3-(3-(benciltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 dio 3-(3-(bencilsulfonil)fenil)-3-hidroxi-propanonitrilo como un sólido blanco.

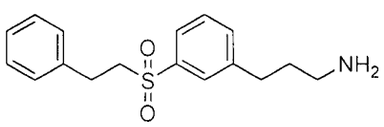
Rendimiento (0,22 g, 78%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,79 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 6,9, 2H), 6,19 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,03 (q, *J* = 4,8, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,91 (dd, *J* = 4,8, 16,8 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 6,8, 16,8 Hz, 1H).

Etapa 2: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(bencilsulfonil)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo **dio** el Ejemplo 92 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,120 mg, 54%), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,63 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 6,4,1H), 4,74 (t, *J* = 6,4, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 1,59 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), RP-HPLC purity 95,7% (AUC); ESI MS m/z 306,18 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 93

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



Se **preparó** 3-(3-(Fenetilsulfonil)fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo **76**, 57.

Etapa 1: Se hidrogenó (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(fenetilsulfonil)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-fenetilsulfonil)fenil)propil)acetamida como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,782 g, 92%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,78 (d, *J* =7,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,2, 2H), 6,37 (br,s, 1H), 3,43 -3,35 (m, 4H), 3,06 (t, *J*=7,6 Hz, 2H), 2,76 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,97

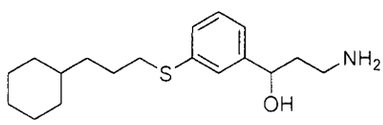
(quinteto, J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(fenetilsulfonil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (5% al 20% del gradiente 10% 7N NH_3/MeOH/CH_2Cl_2-CH_2Cl_2) el Ejemplo 92 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,376 g, 63%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$ + 5% D_2O, 400 MHz) δ 7,75 (t, J = 4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28-7,18 (m, 3H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,07-3,02 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 4H), 1,80 (quinteto, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) 143.0, 138.1, 136.6, 133.0, 128.4, 127.7, 127.3, 126.8, 126.0, 124.6, 56.6, 40.6, 33.9, 32.1, 27.75; FP-HPLC t_R = 4.54 min, 95.62% (AUC); ESI MS m/z 304.29 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 94

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



Se **preparó** 3-Amino-1-(3-(3-ciclohexilpropiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 1 y 8.

Etapa 1: La alquilación de tiofenol 1 con **3-ciclohexilpropil-4-metilbencenosulfonato** siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 **dio** (3-bromofenil)(3-ciclohexilpropil)sulfano como un líquido incoloro.

Rendimiento (4,59 g, 73%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (t, J= 2Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, J=1,6, 6,9 Hz, 1H),

400

7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,69-1,61 (m, 7H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,25-1,11 (m, 4H), 0,91-86 (m, 2H).

Etapa 2: La formilación de (3-bromofenil)(3-ciclohexilpropil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (gel de sílice, 100-200 mesh, 0% al 20% de acetato etílico en hexanos), 3-(3-ciclohexilpro-piltio)benzaldehído como un aceite amarillo pálido.

Rendimiento (2,0 g, 52%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71-1,64 (m, 6H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 5H), 0,94-0,82 (m, 2H).

Etapa 3: La adición de acetonitrilo a 3-(3-ciclohexilpropiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (gel de sílice, 100-200 mesh, gradiente 0% al 40% EtOAc - hexanos) 3-(3-(3-ciclohexil propiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo como un aceite amarillo pálido.

Rendimiento (1,76 g, 76%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 1H), 1,69-1,62 (m, 7H), 1,34-1,29 (m, 2H), 1,25-1,11 (m, 4H), 0,95-0,79 (m, 2H).

Etapa 4: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(3-ciclohexilpropiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante

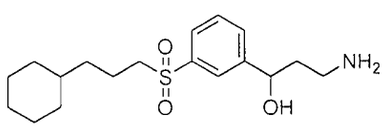
401

cromatografía por columna (gel de sílice, 100-200 mesh, 0% al 10% gradiente 7N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2) el Ejemplo 94 como un aceite verde claro.

Rendimiento (0,24 g, 59%); 1H NMR (DMSO-d_6 + 5% D_2O, 400 MHz) δ 7,25-7,21 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,66-1,49 (m, 8H), 1,29-1,03 (m, 7H), 0,83-0,75 (m, 2H); RP-HPLC purity 92% (AUC); ESI MS m/z 308,29 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 95

Preparación de 3-amino-1-(3-(3-ciclohexilpropil sulfonil)fenil)propan-1-ol



Se **preparó** 3-Amino-1-(3-(3-ciclohexilpropil sulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 94 y 92.

Etapa 1: La oxidación de 3-(3-(3-ciclohexil propiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 92 **dio** 3-(3-(3-ciclohexil-propilsulfonil)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo.

Rendimiento (0,2 g, 90%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,17 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,7 (br,s, 1H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 9H), 0.87-0.81 (m, 2H).

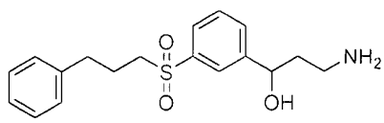
Etapa 2: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(3-

ciclohexilpropilsulfonil)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 92 dio el Ejemplo 95 como un sólido amorfo blanco.

Rendimiento (0,14 g, 69%); ^{1}H NMR (DMSO-d_5 + 5% D_2O, 400 MHz) δ 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,80-4,77 (m, 1H), 3,21 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,60-1,41 (m, 7H), 1,20-1,17 (m, 6H), 0,79-0,71 (m, 2H); RP-HPLC pureza 96% (AUC); ESI MS m/z 340,27 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 96

Preparación de 3-amino-1-(3-(3-fenilpropil sulfonil)fenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(3-fenilpropilsulfonil) fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 71 y 95.

Etapa 1: La oxidación de 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilpropiltio)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 95 dio 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilpropilsulfonil)fenil)propanonitrilo.

(Rendimiento 1,4 g, 97 %); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,79 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,20 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,05 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,71 (dd, J = 4,8, 16,9 Hz, 1H), 2,89 (dd , J = 6,4, 16,8 Hz, 1H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,82 (quinteto,

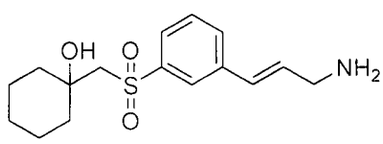
J = 7,6 Hz, 2H).

Etapa 2: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-(3-fenilpropilsulfonil)fenil)propanonitrilo dio el Ejemplo 94.

Rendimiento (0,7 g, 50 %), ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,99-1,83 (m, 4H). RP-HPLC purity 95,0% (AUC); ESI MS m/z 334,19 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 97

Preparación de (E)-1-((3-(3-aminoprop-1-enil) fenilsulfonil)metil)ciclohexanol



Se preparó (E)-1-((3-(3-Aminoprop-1-enil)fenil sulfonil)metil)ciclohexanol siguiendo el método usado en los Ejemplos 78 y 3.

Etapa 1: La oxidación de 1-((3-bromofenil tio)metil)ciclohexanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 dio 1-((3-bromofenilsulfonil)metil) ciclo-hexanol como un sólido blanco.

Rendimiento (2,2 g, 79%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8 Hz, 1H), 3,43 (s, 1H), 3,30 (s, 2H), 1,94-1,96 (m, 2H), 1,44-1,83 (m, 7H), 1,25-1,32 (m, 1H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de 1-((3-bromofenilsulfonil)metil)ciclohexanol y alil amida 12 siguiendo

404

el método usado en el Ejemplo 56 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (5% al 30% gradiente EtOAc - hexanos) (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metil sulfonil)fenil)alil)aceta-mida como un aceite amarillo claro que se cristalizó al quedar en reposo.

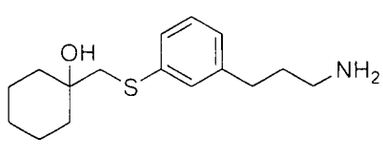
Rendimiento (1,2g, 54%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,6 (br,s, 1H), 6,30 (dt, J = 6,4, 16 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,54 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 1,43-1,75 (m, 6H), 1,23-1,34 (m, 2H).

Etapa 3: La desprotección de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 dio, previa purificación mediante cromatografía por columna (5% al 20% gradiente de MeOH/DCM) el Ejemplo 97 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,300 g, 77%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,86 (s, 1H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,55-6,46 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 3,34 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,70-1,60 (m, 5H), 1,55-1,37 (m, 5H), 1,33-1,71 (m, 2H), RP-HPLC pureza 84,8% of (*E*)-isómero and 11,68% of (*Z*)-isomer (AUC); ESI MS m/z 372,26 $[M-H]^+$.

EJEMPLO 98

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



Se prepara 1-((3-(3-Aminopropil)feniltio)metil) ciclohexanol

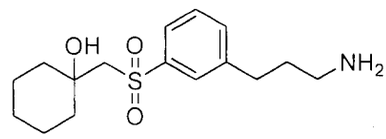
405

siguiendo el método usado en el Ejemplo 57.

Etapa 1: La hidrogenación de Ejemplo 78 produce el Ejemplo 98.

EJEMPLO 99

Preparación de 1-((3-(3-aminopropil)fenil sulfonil)metil)ciclohexanol



Se preparó 1-((3-(3-Aminopropil)fenilsulfonil) metil)ciclohexanol siguiendo el método usado en los Ejemplos 97 y 56.

Etapa 1: La hidrogenación de (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)alil)acetamida dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (5% al 20% gradiente de MeOH/DCM) 2,2,2-tri-fluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)propil)acetamida como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,550 g, 95%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,47(s, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,20-3,21 (br,s, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 7,6 Hz, 4H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,25-1,13 (m, 1H).

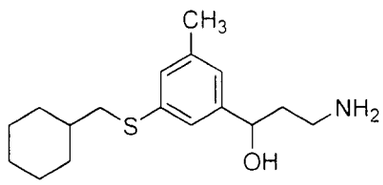
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)propil)-acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello, (5%-20% de gradiente MeOH/DCM) el Ejemplo 99 como un aceite incoloro.

406

Rendimiento (0,3 g, 77%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,70 (d, J= 7,6 Hz, 2H), 7,53 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,68 (t, J=7,6, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H), 1,65 (t, J=7,6, 2H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 6H), 1,34-1,26 (m, 3H), 1,15-1,12 (m, 1H), RP-UPLC, t_R = 1,29 min, 98% (AUC); ESI MS m/z 312,2 $[M-H]^+$.

EJEMPLO 100

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)-5-metilfenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-metilfenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 55 y 8.

Etapa 1: La reacción entre 1-bromo-3-iodo-5-metilbenceno y ácido tiolbenzoico (56) siguiendo el método usado en el Ejemplo 55 produjo S-3-bromo-5-metilfenil benzotioato.

Rendimiento (0,961 g, 92%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98-8,02 (m, 2H), 7,61 (tt, J = 1,2, 5,5 Hz, 1H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 2,37 (m, 3H).

Etapa 2: La reacción entre S-3-bromo-5-metilfenil benzotioato y bromuro 2 siguiendo el método usado en el Ejemplo 55 produjo (3-bromo-5-metilfenil)(ciclohexil metil)sulfano.

Rendimiento (0,68 g, 73%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19-7,21 (m, 1H), 7,07-7,09 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 2,78 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 3H),

407

1,46-1,59 (m, 1H), 1,08-1,30 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H).

Etapa 3: La formilación de (3-bromo-5-metilfenil)(ciclohexilmetil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo 3-(ciclohexilmetiltio)-5-metilbenzaldehído.

Rendimiento (0,382 g, 68%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,92 (s, 1H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 2,85 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 3H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,08-1,29 (m, 3H), 0,94-1,07 (m, 2H).

Etapa 4: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclohexilmetiltio)-5-metilbenzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produjo 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-metilfenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Rendimiento (0,339 g, 77%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,11 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,88 (d, J = 4,50 Hz, 1H), 4,77-4,82 (m, 1H), 2,73-2,88 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,52-1,68 (m, 3H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,12-1,24 (m, 3H), 0,91-1,01 (m, 2H).

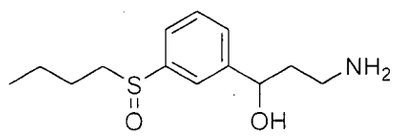
Etapa 5: A una solución de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-metilfenil)-3-hidroxipropano nitrilo (0,334 g, 1,15 mmol) en THF anhidroso se agregó complejo BH_3.Me2S (0,5 mL, 5,27 mmol) y la mezcla de reacción se hirvió en reflujo durante 19 hrs; seguidamente se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó MeOH cuidadosamente seguido de HCl/MeOH (1,25 M) y la mezcla se hirvió en reflujo durante 2 hrs y se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre EtOAc y NaOH acuoso (1M), se concentró la capa orgánica a presión reducida. La purificación por

cromatografía instantánea (5% a 20% de gradiente 7N NH_3/MeOH/ CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 20%) produjo el Ejemplo 100 en forma de sólido blanco.

Rendimiento (0,272 g, 80%); ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,09-7,11 (m, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 1H), 4,64 (dd, J = 5,3, 8,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 2,64-2,76 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 1,60-1,92 (m, 7H), 1,42-1,548 (m, 1H), 1,12-1,29 (m, 3H), 0,94-1,06 (m, 2H); RP-HPLC, tR = 11,28 min; ESI MS m/z 294,8 [M+H]+.

EJEMPLO 101

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(butilsulfinil)fenil) propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 2, 8.

Etapa 1: La formilación de (3-bromofenil) (butil)sulfano (70) siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-(butiltio)benzaldehído.

Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(butiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-(3-(butiltio)fenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Etapa 3: La oxidación de 3-(3-(butiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 2 produce 3-(3-(butilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo.

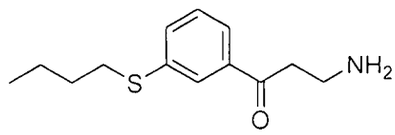
Etapa 4: La reducción con Borano-DMS x de 3-(3-(butilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método

409

usado en el Ejemplo 8 produce el Ejemplo 101.

EJEMPLO 102

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(butiltio)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 28 y 101.

Etapa 1: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(butiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo produce 3-amino-1-(3-(butiltio)fenil)propan-1-ol.

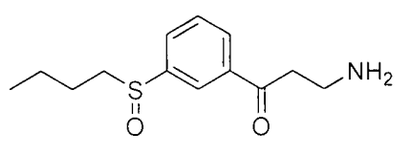
Etapa 2: Se protege 3-Amino-1-(3-(butiltio) fenil)propan-1-ol con Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 para producir terc-butil 3-(3-(butiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato.

Etapa 3: La oxidación de terc-butil 3-(3-(butiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-(3-(butiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 4: La desprotección de terc-butil 3-(3-(butiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 102.

EJEMPLO 103

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(butilsulfinil)fenil) propan-1-ona siguiendo los métodos usados en los ejemplos 28, 58 y 102.

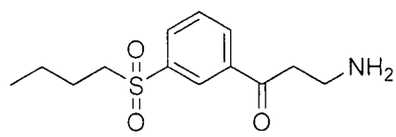
413

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-(butiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produjo terc-butil 3-(3-(butilsulfinil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(butilsulfinil)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produjo el hidrocloruro del Ejemplo 103.

EJEMPLO 104

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(butilsulfonil)fenil) propan-1-ona siguiendo los métodos usados en los ejemplos 3, 28 y 102.

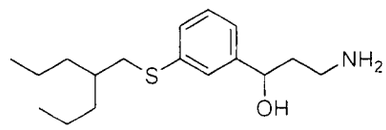
Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-(butiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produce terc-butil 3-(3-(butilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(butilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 104.

411

EJEMPLO 105

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-propilpentiltio) fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos usados en los ejemplos 8 y 22.

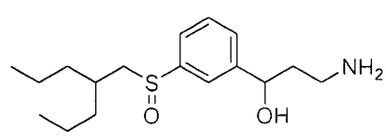
Etapa 1: La formilación de (3-bromofenil)(2-propilpentil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-(2-propilpentiltio)benzaldehído.

Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(2-propilpentiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio) fenil)propanonitrilo.

Etapa 3: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce el Ejemplo 105.

EJEMPLO 106

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-propilpentil sulfinil) fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos usados en los ejemplos 58 y 105.

Etapa 1: La oxidación de 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en

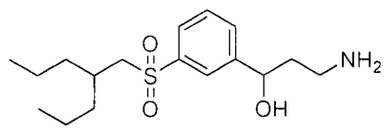
412

el Ejemplo 58 produce 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propanonitrilo.

Etapa 2: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 105 produce el Ejemplo 106.

EJEMPLO 107

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



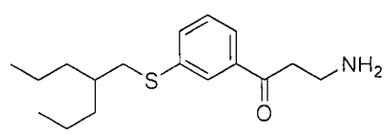
Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-propilpentil sulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 105, 3.

Etapa 1: La oxidación de 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produce 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)propanonitrilo.

Etapa 2: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)propanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce el Ejemplo 107.

EJEMPLO 108

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-propilpentiltio) fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 28.

413

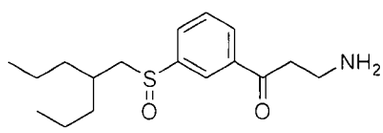
Etapa 1: La protección del Ejemplo 105 con Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil) propilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 108.

EJEMPLO 109

Preparación de 3-amino-1-(3-(2-propilpentil sulfinil)fenil)propan-1-ona



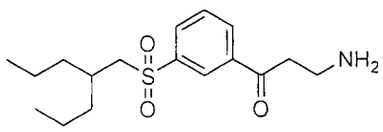
Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-propilpentil sulfinil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 108, y 58.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentilsulfinil)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 109.

EJEMPLO 110

Preparación de 3-amino-1-(3-(2-propilpentil sulfonil)fenil)propan-1-ona



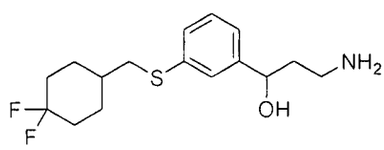
Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-propilpentil sulfonil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 108, y 3.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)propilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-oxo-3-(3-(2-propilpentilsulfonil)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 108 produce el hidrocloruro del Ejemplo 110.

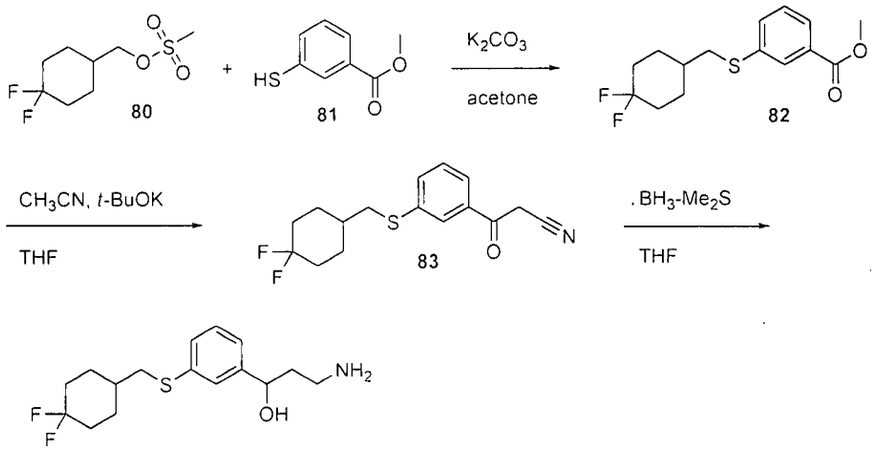
EJEMPLO 111

Preparación de 3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclo hexil)metiltio)fenil)propan-1-ol



Se **preparó** 3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclo hexil)metiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo el método que aparece en el Esquema 28.

Esquema 28



Etapa 1: La alquilación de tiol 81 con (4,4-difluorociclohexil)metil metanosulfonato (80) siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (10% al 20% gradiente de EtOAc - hexanos) tioéter 82 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,64 g, 44%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,87-1,66 (m, 5H), 1,34-1,25 (m, 2H).

Etapa 2: La adición de acetonitrilo a éster 82 siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (10% al 20% gradiente de EtOAc - hexanos) oxonitrilo 83 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,55 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 2,93 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H). ESI MS m/z 308 $[M-H]^+$.

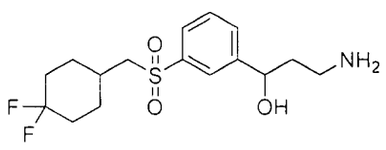
Etapa 3: A una solución agitada de oxonitrilo 83 (0,55 g,

1,78 mmol) en THF anhidro bajo argón se añadió BH_3-DMS (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción bajo reflujo durante 18 horas. Después del enfriamiento a 0°C, se enfrió con metanol. Se reflujó la mezcla durante 1 hora, enfrió hasta temperatura ambiente y concentró bajo presión reducida hasta la sequedad. La purificación mediante cromatografía por destello (5% 7N NH_3/MeOH en CH_2Cl_2) dio la base libre del Ejemplo 111 como un semisólido amarillo pálido. Se disolvió esto en CH_2-Cl_2 seco y enfrió hasta 0°C. Se añadió HCl-dioxano (4M, 1 mL) a la mezcla de reacción, lo que se agitó durante 15 min y evaporó hasta la sequedad. El lavado con pentano dio el hidrocloruro del Ejemplo 111 como un semisólido amarillo pálido.

Rendimiento (0,36 g, 58%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,27-7,23 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,50-3,80 (br,s, 2H), 2,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 7H), 1,33-1,23 (m, 2H); RP-HPLC pureza 93,63%(AUC); ESI MS *m/z* 316 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 112

Preparación de 3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclo hexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclo hexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 58 y 28.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 111 con Boc_2O siguiendo

417

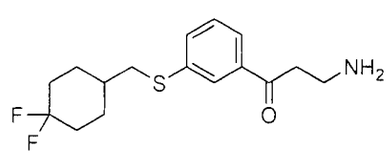
el método usado en el Ejemplo 10 produce terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)-3-hidroxipropil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil) metilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)-3-oxopropil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 112.

EJEMPLO 113

Preparación de 3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los ejemplos 112 y 28.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)-3-hidroxipropil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil) metiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

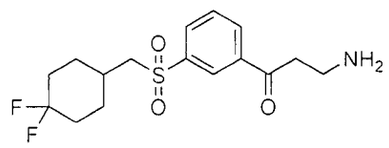
Etapa 2: La desprotección de terc terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)-3-oxopropil carbamato

418

siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 113.

EJEMPLO 114

Preparación de 3-amino-1-(3-((4,4-difluorociclo hexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona



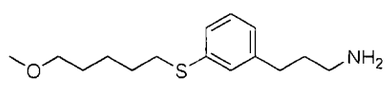
Se prepara 3-Amino-1-(3-((4,4-difluorociclo hexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 113, 58, y 28.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-((4,4-difluorociclohexil)metilsulfonil)fenil)-3-oxopropil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 114.

EJEMPLO 115

Preparación de 3-(3-(5-metoxipentiltio)fenil) propan-1-amina



Se prepara 3-(3-(5-Metoxipentiltio)fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 1, 4, 56, y 57.

Etapa 1: La alquilación de tiol 1 con 1-bromo-5-metoxipentano siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 produce (3-bromofenil)(5-metoxipentil)sulfano.

419

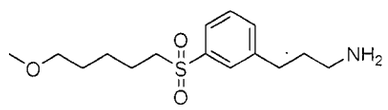
Etapa 2: El acoplamiento de Heck de (3-bromofenil)(5-metoxipentil)sulfano y alil trifluoro acetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentiltio) fenil)alil)acetamida.

Etapa 3: La hidrogenación de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentiltio)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentiltio)fenil)propil) acetamida.

Etapa 4: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentiltio)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce el Ejemplo 115.

EJEMPLO 116

Preparación de 3-(3-(5-metoxipentilsulfonil) fenil)propan-1-amina



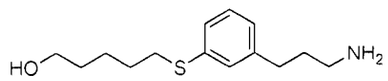
Se prepara 3-(3-(5-Metoxipentilsulfonil) fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 115.

Etapa 1: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentiltio)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentilsulfonil)fenil)propil)acetamida.

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-metoxipentilsulfonil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce el Ejemplo 116.

EJEMPLO 117

Preparación de 5-(3-(3-aminopropil)feniltio) pentan-1-ol



Se prepara 5-(3-(3-Aminopropil)feniltio)pentan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 115.

Etapa 1: La alquilación de tiol 1 con 1-bromo-5-hidroxipentano siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 produce (3-bromofenil)(5-hidroxipentil)sulfano.

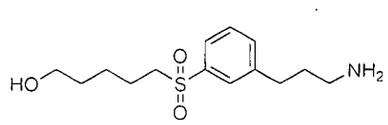
Etapa 2: El acoplamiento de Heck de (3-bromofenil)(5-hidroxipentil)sulfano y alil trifluoro acetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-hidroxipentiltio) fenil)alil)acetamida.

Etapa 3: La hidrogenación de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5hidroxipentiltio)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-hidroxipentiltio)fenil)propil) acetamida.

Etapa 4: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-hidroxipentiltio)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce el Ejemplo 117.

EJEMPLO 118

Preparación de 5-(3-(3-aminopropil)fenil sulfonil)pentan-1-ol



Se prepara 5-(3-(3-Aminopropil)fenilsulfonil) pentan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 116.

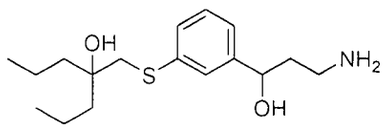
Etapa 1: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-

hidroxipentiltio)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-hidroxipentilsulfonil)fenil)propil)acetamida.

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(5-hidroxipentilsulfonil)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce el Ejemplo 118.

EJEMPLO 119

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



Se preparó 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) feniltio)metil)heptan-4-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 1 y 8.

Etapa 1: La reacción entre 2,2-dipropiloxirano y tiol 1 siguiendo el método usado en el Ejemplo 78 dio, previa purificación mediante cromatografía por destello (10% al 20% gradiente EtOAc - hexanos) 4-((3-bromofeniltio)metil)heptan-4-ol como un aceite amarillo pálido.

Rendimiento (7.0 g, 37%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.53 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

Etapa 2: La formilación de 4-((3-bromo-feniltio)metil)heptan-4-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio 3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio) benzal-dehído como un semisólido incoloro.

422

Rendimiento (3,5 g, 60%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9,97 (s, 1H), 7,53 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,09 (s, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,56-1,48 (m, 4H), 1,40-1,26 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

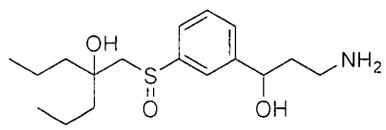
Etapa 3: La adición de acetonitrilo a 3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)propanonitrilo como un semisólido incoloro.

Rendimiento (0,7 g, 20%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,44 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,56 (br,s, 1H), 1,98 (s, 1H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,41-1,24 (m, 4H), 0,90 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Etapa 4: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil) propano nitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio el Ejemplo 119 como un semisólido incoloro. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,28 (m, 1H), 7,24- 7,16 (m, 2H), 7,09 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,40 (br,s, 1H), 2,98 (s, 2H), 2,69-2,50 (m, 2H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,44-1,34 (m, 4H), 1,29-1,23 (m, 4H), 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 6H). RP-HPLC pureza 96,25% (AUC); ESI MS m/z 312 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 120

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



Se prepara 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil)

fenilsulfinil)metil)heptan-4-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 9 y 58.

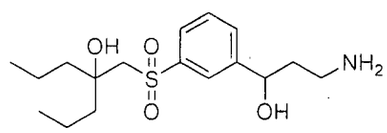
Etapa 1: La protección del Ejemplo 119 siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio) fenil)propil)acetamida.

Etapa 2: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)propil) acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 58 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfinil)fenil)propil)acetamida.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfinil)fenil) propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce el Ejemplo 120.

EJEMPLO 121

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



Se prepara 4-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenilsulfonil)metil)heptan-4-ol siguiendo el método usado en los ejemplos 120, 9 y 3.

Etapa 1: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)propil) acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfonil)fenil)propil)acetamida.

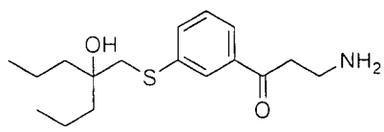
Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-

424

(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfonil)fenil) propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce el Ejemplo 121.

EJEMPLO 122

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propil pentiltio)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 28.

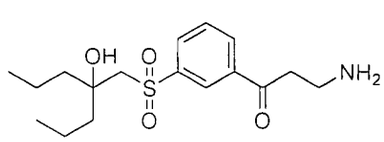
Etapa 1: La protección del Ejemplo 119 siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil) propilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce terc-butil 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 28 produce el hidrocloruro del Ejemplo 122.

EJEMPLO 123

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-hidroxi-2-propil pentilsulfonil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el

425

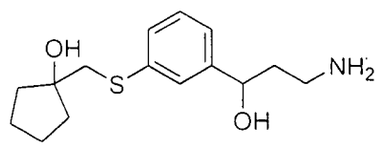
Ejemplo 122, y 121.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 121 produce terc-butil 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(2-hidroxi-2-propilpentilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 122 produce el hidrocloruro del Ejemplo 123.

EJEMPLO 124

Preparación de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) feniltio)metil)ciclopentanol



Se prepara 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) feniltio)metil)ciclopentanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 119.

Etapa 1: La reacción entre 1-oxaspiro [2,4]heptano y tiol 1 produce 1-((3-bromofeniltio) metil)ciclopentanol.

Etapa 2: La formilación de 1-((3-bromo feniltio)metil)ciclopentanol produce 3-((1-hidroxiciclo pentil)metiltio)benzaldehído.

Etapa 3: La adición de acetonitrilo a 3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)benzaldehído produce 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil) propanonitrilo.

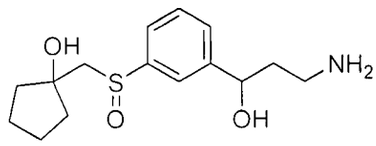
Etapa 4: La reducción con borano-DMS de 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil) propanonitrilo produce el

426

Ejemplo 124.

EJEMPLO 125

Preparación de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenilsulfinil)metil)ciclopentanol



Se prepara 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenilsulfinil)metil)ciclopentanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 120.

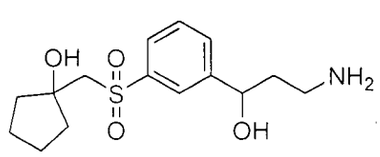
Etapa 1: La protección del Ejemplo 124 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil) metiltio)fenil)propil)acetamida.

Etapa 2: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil) propil)acetamida produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metilsulfinil)fenil)propil) acetamida.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metilsulfinil) fenil)propil)acetamida produce el Ejemplo 125.

EJEMPLO 126

Preparación de 1-((3-(3-amino-1-hidroxipropil) fenilsulfonil)metil)ciclopentanol



Se prepara 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenilsulfonil)metil)ciclopentanol siguiendo el método usado en el

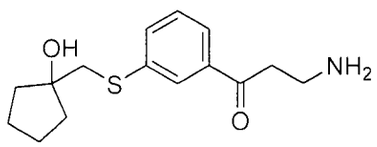
Ejemplo 121.

Etapa 1: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil) propil)acetamida produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metilsulfonil)fenil)propil) acetamida.

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metilsulfonil) fenil)propil)acetamida produce el Ejemplo 126.

EJEMPLO 127

Preparación de 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclo pentil)metiltio)fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclopentil) metiltio)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 122.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 124 produce terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil) metiltio)fenil)propilcarbamato.

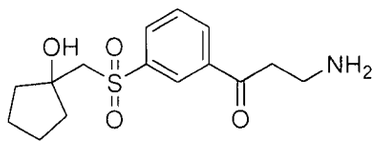
Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil)propil carbamato produce terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclopentil) metiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil)-3-oxopropil carbamato para producir el hidrocloruro del Ejemplo 127.

429

EJEMPLO 128

Preparación de 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclo pentil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona



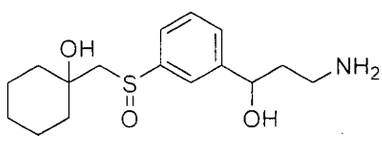
Se prepara 3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclopentil) metilsulfonil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 127 y 123.

Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato produce terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclopentil) metil sulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclopentil)metilsulfonil)fenil)-3-oxopropil carbamato para producir el hidrocloruro del Ejemplo 128.

EJEMPLO 129

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



Se prepara 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenilsulfinil)metil)ciclohexanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 124.

Etapa 1: Se protege el Ejemplo 27 siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 para producir 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil) metiltio)fenil)propil)acetamida.

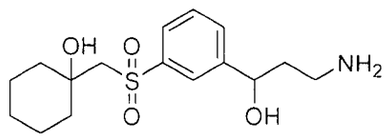
429

Etapa 2: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio)fenil) propil)acetamida produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfinil)fenil)propil) acetamida.

Etapa 3: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfinil) fenil)propil)acetamida produce el Ejemplo 129.

EJEMPLO 130

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



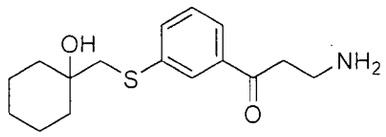
Se prepara 1-((3-(3-Amino-1-hidroxipropil) fenilsulfonil)metil)ciclohexanol siguiendo el método usado en el Ejemplo 129 y 126.

Etapa 1: La oxidación de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio)fenil) propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 126 produce 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)propil)acetamida.

Etapa 2: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil) fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 129 produce el Ejemplo 130.

EJEMPLO 131

Preparación de 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclo hexil)metiltio)fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil) metiltio)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 127.

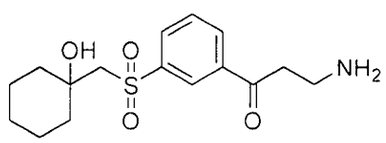
Etapa 1: La protección del Ejemplo 27 con Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 127 produce terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio) fenil)propilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio)fenil)propilcarbamato produce terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio) fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio)fenil)-3-oxopropil carbamato produce el hidrocloruro del Ejemplo 131.

EJEMPLO 132

Preparación de 3-amino-1-(3-((1-hidroxiciclo hexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-((1-hidroxiciclohexil) metilsulfonil)fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 131 y 128.

Etapa 1: Se oxida terc-Butil 3-hidroxi-3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metiltio)fenil)propilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 128 para producir terc-butil 3-(3-((1-

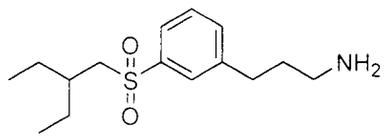
431

hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-((1-hidroxiciclohexil)metilsulfonil)fenil)-3-oxopropil carbamato produce el hidrocloruro del Ejemplo 132.

EJEMPLO 133

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



Se prepara 3-(3-(2-Etilbutilsulfonil)fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 9.

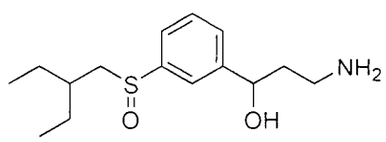
Etapa 1: La protección del Ejemplo 7 produce N-(3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Etapa 2: La oxidación de N-(3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce N-(3-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)propil)-2,2,2-trifluoro acetamida.

Etapa 3: La desprotección de N-(3-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)propil)-2,2,2-trifluoroacetamida produce el Ejemplo 133.

EJEMPLO 134

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-etilbutilsulfinil) fenil)propan-

1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 6, 2, 8, y 9.

Etapa 1: La formilación de (3-bromofenil)(2-etilbutil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-(2-etilbutiltio)benzaldehído.

Etapa 2: La adición de acetonitrilo a 3-(2-etilbutiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-hidroxi propanonitrilo.

Etapa 3: La reducción de 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 produce 3-amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-ol.

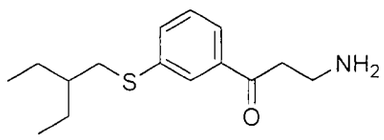
Etapa 4: La protección de 3-amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce N-(3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Etapa 5: La oxidación de N-(3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 2 produce N-(3-(3-(2-etilbutilsulfinil)fenil)-3-hidroxi propil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Etapa 6: La desprotección de N-(3-(3-(2-etilbutilsulfinil)fenil)-3-hidroxipropil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce el Ejemplo 134.

EJEMPLO 135

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



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil) propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 134, y 131.

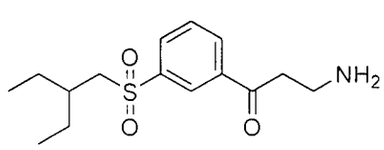
Etapa 1: La protección de 3-amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 131 produce terc-butil 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 131 produce terc-butil 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-(3-(2-etilbutiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 131 produce el hidrocloruro del Ejemplo 135.

EJEMPLO 136

Preparación de 3-amino-1-(3-(2-etilbutil sulfonil) fenil)propan-1-ona



Se prepara 3-Amino-1-(3-(2-etilbutilsulfonil) fenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en el Ejemplo 135, 132.

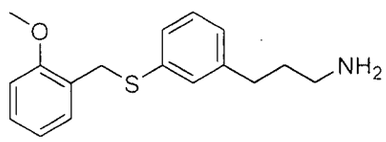
Etapa 1: La oxidación de terc-butil 3-(3-(2-

etilbutiltio)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 132 produce terc-butil 3-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(2-etilbutilsulfonil)fenil)-3-oxopropilcarbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 132 produce el hidrocloruro del Ejemplo 136.

EJEMPLO 137

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



Se **preparó** 3-(3-(2-Metoxibenciltio)fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 y 57.

Etapa 1: La alquilación de tiol 1 con 2-metoxibromuro de bencilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 **dio** (3-bromofenil)(2-metoxibencil)sulfano, **como un aceite incoloro.**

Rendimiento (4,0 g, 65%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,46 (d, J = 1,2 Hz, 1H),7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 -7,18 (m, 3H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck de (3-bromofenil)(2-metoxibencil)sulfano y alil amida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 **dio** (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-metoxibenciltio)fenil)alil)acetamida **como un aceite marrón pálido.**

Rendimiento (1,0 g, 40%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,32-7,06 (m, 6H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,14-6,07 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

435

Etapa 3: La hidrogenación de (E)-2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-metoxibenciltio)fenil)alil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 dio 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-metoxibenciltio)fenil)propil) acetamida como un aceite marrón pálido.

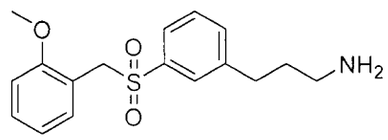
Rendimiento (0,38g, 38%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,23-7,17 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,36-3,14 (dd, J = 6,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,91 (quinteto, J = 7,4 Hz, 2H); ESI MS m/z 382 $[M+H]^+$.

Etapa 4: La desprotección de 2,2,2-trifluoro-N-(3-(3-(2-metoxibenciltio)fenil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 dio el Ejemplo 137 como un semisólido incoloro.

Rendimiento (0,2 g, 70%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,25-7,17 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,57-2,53 (m, 4H), 1,63 (quinteto, J = 7,2 Hz, 2H). RP-HPLC pureza 97,2% (AUC); ESI MS m/z 288,21 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 138

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



Se preparó 3-(3-(2-Metoxibencilsulfonil) fenil) propan-1-amina siguiendo el método usado en los ejemplos 137 y 9.

Etapa 1: La oxidación de (3-bromofenil)(2-metoxibencil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 9

dio 1-((3-bromofenilsulfonil)metil)-2-mtoxi-benceno como un aceite incoloro.

Rendimiento 0,88 g, 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H) 7,32 (t, J = 7,2, 1H), 7,26 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,38 (s, 3H).

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre 1-((3-bromo-fenilsulfonil)metil)-2-metoxibenceno y alil acetamida 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 66 dio (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-metoxibenciltio)fenil)alil)acetamida como un aceite incoloro que fue utilizado directamente en la próxima etapa.

Rendimiento (2,0 g); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz ,1H), 7,60 (s, 1H), 7,57-7,43 (m, 1H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,59(d, J = 16 Hz, 1H), 6,30 (dt, J = 6, 16 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 3: Se hidrogenó (*E*)-2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-metoxibenciltio)fenil)alil)acetamoda siguiendo el método usado en el Ejemplo 4 para dar 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-metoxibencilsulfonil)propil)acetamida como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,46 g, 23%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,46 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,71(quinteto, J = 7,6 Hz, 2H).

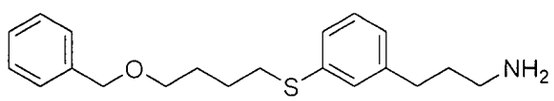
Etapa 4: Se desprotegió 2,2,2-trifluoro-*N*-(3-(3-(2-

metoxibencilsulfonil)propil)acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 137 para dar el Ejemplo 138 como un semisólido incoloro.

Rendimiento (0,12 g, 35%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz). δ 8,39 (s, 2H), 7,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,72-2,65 (m, 4H), 1,75 (quinteto, 2H). RP-HPLC pureza 97,2% (AUC); ESI MS m/z 320,15 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 139

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



3-(3-(4-(Benciloxi)butiltio)fenil)propan-1-amina se prepara siguiendo el método usado en el Ejemplo 137.

Etapa 1: Alquilación de tiol 1 con ((4-bromobutoxi)metil)benceno produce (4-(benciloxi)butil)(3-bromofenil)sulfano.

Etapa 2: El acoplamiento de Heck entre (4-(benciloxi)butil)(3-bromofenil)sulfano y alqueno 12 siguiendo el método usado en el Ejemplo 56 produce (E)-N-(3-(3-(4-(benciloxi)butiltio)fenil)alil)-2,2,2-trifluoro acetamida.

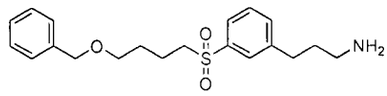
Etapa 3: La hidrogenación de (E)-N-(3-(3-(4-(benciloxi)butiltio)fenil)alil)-2,2,2-trifluoroacetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 57 produce N-(3-(3-(4-

(benciloxi)butiltio)fenil)propil)-2,2,2-trifluoro acetamida.

Etapa 4: La desprotección de N-(3-(3-(4-(benciloxi)butiltio)fenil)propil)-2,2,2-trifluoro acetamida produce el Ejemplo 139.

EJEMPLO 140

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



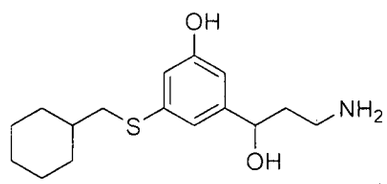
Se prepara 3-(3-(4-(Benciloxi)butilsulfonil) fenil)propan-1-amina siguiendo el método usado en el Ejemplo 139 y 9.

Etapa 1: La oxidación de N-(3-(3-(4-(benciloxi)butiltio)fenil)propil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce N-(3-(3-(4-(benciloxi)butilsulfonil)fenil) propil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Etapa 2: La desprotección de N-(3-(3-(4-(benciloxi)butilsulfonil)fenil)propil)-2,2,2-trifluoro acetamida siguiendo el método usado en el Ejemplo 9 produce el Ejemplo 140.

EJEMPLO 141

Preparación de 3-(3-amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetiltio)fenol



Se prepara 3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetiltio)fenol siguiendo el método usado en los ejemplos 1 y 55.

Etapa 1: La metilación de 3-bromo-5-iodofenol con yoduro de metilo siguiendo el método usado en el Ejemplo 1 produce 1-bromo-3-iodo-5-metoxibenceno.

Etapa 2: La reacción entre 1-bromo-3-iodo-5-metoxibenceno y ácido tiobenzoico (56) siguiendo el método usado en el Ejemplo 55 produce S-3-bromo-5-metoxifenil benzotioato.

Etapa 3: La reacción entre S-3-bromo-5-metoxifenil benzotioato y bromuro 2 en presencia de Cs_2CO_3 siguiendo el método usado en el Ejemplo 55 produce (3-bromo-5-metoxifenil)(ciclohexilmetil)sulfano.

Etapa 4: La formilación de (3-bromo-5-metoxifenil)(ciclohexilmetil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 55 produce 3-(ciclohexilmetiltio)-5-metoxibenzaldehído.

Etapa 5: A una solución fría (-78 °C) de 3-(ciclohexilmetiltio)-5-metoxibenzaldehído en CH_2Cl_2 en atmósfera inerte se agrega BBr3. Se agita la mezcla de reacción hasta que no se observa material de arranque por medio de TLC. La mezcla de reacción se dividió entre CH_2Cl_2 y solución acuosa de $NaHCO_3$. Se extrajo la capa orgánica con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con $MgSO_4$ anhidroso y se concentró a presión reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea produce 3-(ciclohexilmetiltio)-5-hidroxibenzaldehído.

Etapa 6: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclohexilmetiltio)-5-hidroxibenzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 55 produce 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-

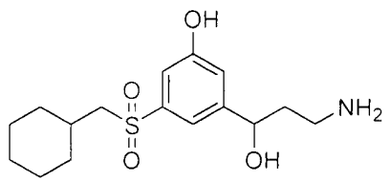
440

hidroxifenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Etapa 7: La reducción con Borano-DMS de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-hidroxifenil)-3-hidroxipropano nitrilo produce el Ejemplo 141.

EJEMPLO 142

Preparación de 3-(3-amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol



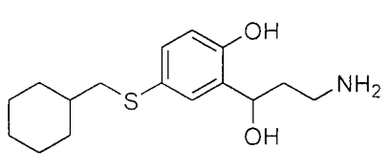
Se prepara 3-(3-Amino-1-hidroxipropil)-5-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol siguiendo el método usado en el Ejemplo 55.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 141 con Boc_2O seguido de oxidación produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-hidroxifenil)-3-hidroxipropil carbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-hidroxifenil)-3-hidroxipropil carbamato para producir el hidrocloruro del Ejemplo 142.

EJEMPLO 143

Preparación de 2-(3-amino-1-hidroxipropil)-4-(ciclohexilmetiltio)fenol



Se prepara 2-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-(ciclohexilmetiltio)fenol a partir de 5-(ciclohexilmetiltio)-2-hidroxibenzaldehído. Se preparó 5-(ciclohexilmetiltio)-2-

hidroxibenzaldehído siguiendo el método descrito a continuación.

Etapa 1: La reacción de 2-bromo-4-iodo-1-metoxibenceno y ácido tiolbenzoico (56) siguiendo el método usado en el Ejemplo 141 dio *S*-3-bromo-4-metoxi-fenil benzotioato como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (1,3 g, 60%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 2H), 7,70-7,72 (m, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

Etapa 2: La reacción entre *S*-2-bromo-4-metoxifenil benzotioato y bromuro 2 en la presencia de Cs_2CO_3 siguiendo el método usado en el Ejemplo 141 dio (3-bromo-4-metoxifenil)(ciclohexilmetil)sulfato, como un sólido blanquecino.

Rendimiento (1,2 g, 94%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,77 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,05-1,20 (m, 3H), 0,88-1,02 (m, 2H).

Etapa 3: La formilación de (3-bromo-4-metoxifenil)-(ciclohexilmetil)sulfano siguiendo el método usado en el Ejemplo 141 dio 5-(ciclohexilmetiltio)-2-metoxibenzal-dehído como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,29 g, 29%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,30 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,75 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 3H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,15-1,26 (m, 3H), 0,94-1,04 (m, 2H).

Etapa 4: La desmetilación de 5-(ciclohexolmetiltio)-2-metoxibenzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 141 dio 5-(ciclohexilmetiltio)-2-hidroxibenzalde-hído como un sólido blanco.

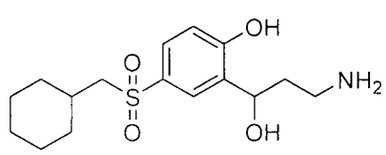
Rendimiento (0,15 g, 54%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,30 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 3H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,10-1,32 (m, 3H), 0,92-1,04 (m, 2H).

Etapa 5: La adición de acetonitrilo a 5-(ciclohexilmetiltio)-2-hidroxibenzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 141 produce 3-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-hidroxifenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Etapa 6: La reducción con Borano-DMS de 3-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-hidroxifenil)-3-hidroxipropano nitrilo produce el Ejemplo 143.

EJEMPLO 144

Preparación de 2-(3-amino-1-hidroxipropil)-4-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol



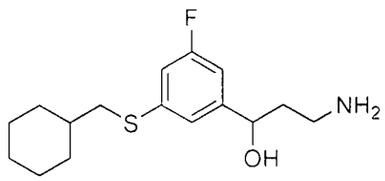
Se prepara 2-(3-Amino-1-hidroxipropil)-4-(ciclohexilmetilsulfonil)fenol siguiendo el método usado en el Ejemplo 142.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 1431 con Boc_2O seguido de oxidación produce terc-butil 3-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-hidroxifenil)-3-hidroxipro-pilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-hidroxifenil)-3-hidroxipropil carbamato produce el hidrocloruro del Ejemplo 143.

EJEMPLO 145

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)-5-fluorofenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 55.

Etapa 1: La reacción entre 1-bromo-3-fluoro-5-iodobenceno y ácido tiobenzoico (56) produce S-3-bromo-5-fluorofenil benzotioato.

Etapa 2: La reacción de S-3-bromo-5-fluorofenil benzotioato con bromuro 2 produce (3-bromo-5-fluorofenil)(ciclohexilmetil)sulfano.

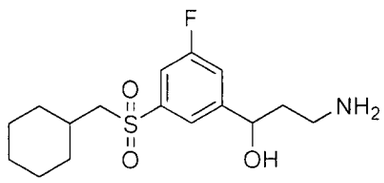
Etapa 3: La formilación de (3-bromo-5-fluorofenil)(ciclohexilmetil)sulfano produce 3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorobenzaldehído.

Etapa 4: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorobenzaldehído produce 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorofenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Etapa 5: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorofenil)-3-hidroxipropano nitrilo produce el Ejemplo 145.

EJEMPLO 146

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)-5-fluorofenil)propan-1-ol



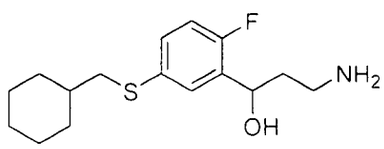
Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)-5-fluorofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 55.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 145 con Boc_2O seguido de oxidación produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-fluorofenil)-3-hidroxipropil carbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-fluorofenil)-3-hidroxipropil carbamato produce el hidrocloruro del Ejemplo 146.

EJEMPLO 147

Preparación de 3-amino-1-(5-(ciclohexilmetil tio)-2-fluorofenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-fluorofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 145.

Etapa 1: La reacción entre 2-bromo-1-fluoro-4-iodobenceno y

445

ácido tiobenzoico (56) produce S-3-bromo-4-fluorofenil benzotioato.

Etapa 2: La reacción de S-3-bromo-4-fluorofenil benzotioato con bromuro 2 produce (3-bromo-4-fluorofenil)(ciclohexilmetil)sulfano.

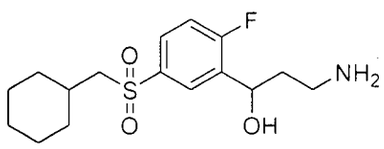
Etapa 3: La formilación de (3-bromo-4-fluorofenil)(ciclohexilmetil)sulfano produce 5-(ciclohexilmetiltio)-2-fluorobenzaldehído.

Etapa 4: La adición de acetonitrilo a 5-(ciclohexilmetiltio)-2-fluorobenzaldehído produce 3-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-fluorofenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Etapa 5: La reducción con Borano-DMS de 3-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-fluorofenil)-3-hidroxipropano nitrilo produce el Ejemplo 147.

EJEMPLO 148

Preparación de 3-amino-1-(5-(ciclohexilmetil sulfonil)-2-fluorofenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetil sulfonil)-2-fluorofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 146.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 147 con Boc_2O seguido de oxidación produce terc-butil 3-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil carbamato.

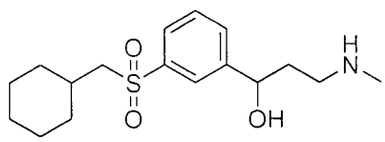
Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-fluorofenil)-3-hidroxipropil

946

carbamato para producir el hidrocloruro del Ejemplo 148.

EJEMPLO 149

Preparación de 1-(3-(ciclohexilmetilsulfonil) fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol



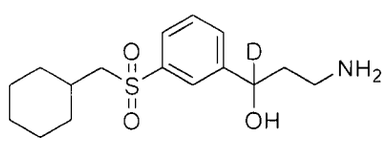
Se prepara 1-(3-(Ciclohexilmetilsulfonil) fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol siguiendo el método usado en **los Ejemplos 90, 51 y 3.**

Etapa 1: Se reduce ***terc*-butil 3-(3-ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropilcarbamato** con $LiAlH_4$ siguiendo el método usado en el Ejemplo 51 para producir 1-(3-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol.

Etapa 2: Se oxida 1-(3-(Ciclohexilmetiltio) fenil)-3-(metilamino)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 3 para producir el Ejemplo 149.

EJEMPLO 150

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-1-deuteropropan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)fenil)-1-deuteropropan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 .

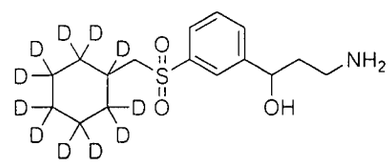
Etapa 1: La reducción con $NaBD_4$ de quetona 11 siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-3-deutero-3-

hidroxipropilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)fenil)-3-fluoro-3-hidroxipropil carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 10 produce el hidrocloruro del Ejemplo 150.

EJEMPLO 151

Preparación de 3-amino-1-(3-((perdeuterociclo hexil)metilsulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(3-((perdeuterociclohexil) metilsulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 53.

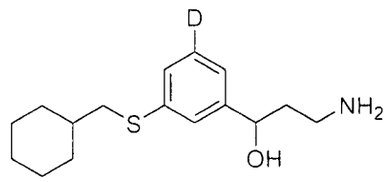
Etapa 1: Se protege el Ejemplo 52 con Boc_2O siguiendo el método usado en el Ejemplo 53 para producir terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil) metil sulfonil) fenil)propilcarbamato.

Etapa 2: La oxidación de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil)metilsulfonil)fenil) propil carba-mato produce terc-butil 3-oxo-3-(3-((perdeuterociclo hexil)metilsulfonil)fenil)propilcarbamato.

Etapa 3: La desprotección de terc-butil 3-hidroxi-3-(3-((perdeuterociclohexil)metilsulfonil) fenil)propilcar-bamato produce el hidrocloruro del Ejemplo 151.

EJEMPLO 152

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil tio)-5-deuterofenil)propan-1-ol



Se prepara 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-deuterofenil)propan-1-ol a partir de 3-(3-ciclohexilmetiltio)-5-fluorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo. Se prepa-ró 3-(3-ciclohexilmetiltio)-5-fluorofnil)-3-hidroxi-pro-panonitrilo siguiendo el método descrito a continuación.

Etapa 1: La reacción entre ácido tiobenzoico (56) y 3-bromo-5-iodobenzaldehído produjo S-3-bromo-5-formil fenil benzotioato.

Rendimiento (0,642 g, 92%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,98 (s, 1H), 8,07 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 7,94 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (tt, J = 1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 2H).

Etapa 2: Se realizó la desgasificación de una solución de S-3-bromo-5-formilfenil benzotioato (0,642 g, 2,00 mmol), bromuro 2 (0,49 g, 2,77 mmol) en MeOH:THF (1:2) mediante la aplicación de vacío/argón. Seguidamente se agregó Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,84 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 hrs a temperatura ambiente. Se agregó $NaBH_4$ (0,20 g, 5,29 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante un tiempo adicional de 20 min. Se agregó EtOAc y salmuera a la mezcla de reacción, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y concentradas a presión

reducida. La purificación hecha con cromatografía instantánea (gradiente de EtOAc -hexanos 5% a 20%) produjo (3-bromo-5-(ciclohexilmetiltio) fenil)metanol en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,40 g, 64%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,18-7,19 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,81 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 4H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,09-1,30 (m, 3H), 0,94-1,05 (m, 2H).

Etapa 3: A una solución fría (-78°C) de (3-bromo-5-(ciclohexilmetiltio)fenil)metanol (0,40 g, 1,27 mmol) en THF anhidroso en argón se agregó una solución de n-BuLi (2,5M in hexanos, 1,5mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 mins y se apagó con CD_3OD (0,75 mL) seguido de D_2O (0,75 mL). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se dividió entre NH_4Cl acuoso y EtOAc. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera; se secó con $MgSO_4$ anhidroso y se concentró a presión reducida para producir (3-(ciclohexilmetiltio)-5-deutero-fenil)metanol en forma de aceite incoloro.

Rendimiento (0,32 g, cuant.); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29-7,32 (m, 1H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 2,82 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 4H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,09-1,28 (m, 3H), 0,94-1,05 (m, 2H).

Etapa 4: La oxidación de (3-(ciclohexilmetiltio)-5-deuterofenil)metanol con periodinano de Dess-Martin siguiendo el método usado en el Ejemplo 17 produjo 3-(ciclohexilmetiltio)-5-deutero benzaldehído.

Rendimiento (0,252 g, 79%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,03

450

(s, 1H), 7,76 (t, J = 1,96 Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 2,86 (d, J = 6,85 Hz, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,62-1,77 (m, 4H), 1,50-1,61 (m, 1H), 1,10-1,29 (m, 3H), 0,95-1,07 (m, 2H).

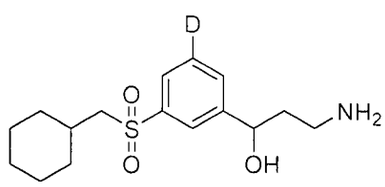
Etapa 5: La adición de acetonitrilo a 3-(ciclohexilmetiltio)-5-deuterobenzaldehído produjo 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-deuterofenil)-3-hidroxipropano nitrilo.

Rendimiento (0,161 g, 55%); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30-7,32 (m, 1H), 7,14-7,20 (m, 2H), 5,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 4,9, 6,3 Hz, 1H), 2,75-2,90 (m, 4H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 1H), 1,04-1,21 (m. 3H), 0,90-1,03 (m, 2H).

Etapa 6: La reducción con borano-DMS de 3-(3-(ciclohexilmetiltio)-5-fluorofenil)-3-hidroxipropano nitrilo produce el Ejemplo 152.

EJEMPLO 153

Preparación de 3-amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)-5-deuterofenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(3-(ciclohexilmetil sulfonil)-5-deuterofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 146.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 152 con Boc_2O seguido de oxidación produce terc-butil 3-(3-(ciclohexilmetilsulfonil)-5-deuterofenil)-3-hidroxipropil carbamato.

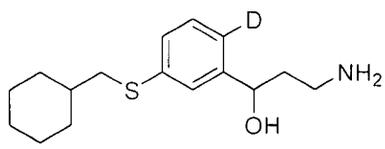
Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(3-

451

(ciclohexilmetilsulfonil)-5-deuterofenil)-3-hidroxi propilcarbamato para producir el hidrocloruro del Ejemplo 153.

EJEMPLO 154

Preparación de 3-amino-1-(5-(ciclohexilmetil tio)-2-deuterofenil)propan-1-ol



Se preparó 3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetiltio)-2-deuterofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en los Ejemplos 8 y 141.

Etapa 1: La reacción entre ácido tiobenzoico (56) y 2-bromo-5-iodobenzaldehído siguiendo el método utilizado en el Ejemplo 141 dio S-4-bromo-3-formilfenil benzotioato como un sólido amarillo.

Rendimiento (1,8 g, 87%).

Etapa 2: La reacción entre S-4-bromo-3-formilfenil benzotioato y bromuro 2 en la presencia de Cs_2CO_3 siguiendo el método usado en el Ejemplo 141 dio (2-bromo-5-(ciclohexilmetiltio)benzaldehído como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (0,85 g, 88%).

Etapa 3: Se agitó una mezcla de (2-bromo-5-(ciclohexilmetiltio)benzaldehído (0,85 g, 2,72 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,5 g) en etanol (20 ml) a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y partida entre acetato etílico (80 ml) y $NaHCO_3$ (50 ml). La capa orgánica fue separada y secada, concentrada para dar (4-bromo-3-(dietoximetil)fenil)ciclohexilmetil)sulfano que se utilizó directamente en la próxima reacción sin más purificación.

Etapa 4: A una solución de (4-bromo-3-(dietoxime-

452

til)fenil)ciclohexilmetil)sulfano en THF se añadió *n*-BuLi (2,5 N en hexano, 1,3 ml, 3,25 mmol) a -78°C. Después de la agitación durante 20 minutos a -78°C, se añadió D_2O (0,7 ml) y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 6N HCl, agitó durante 2 horas y extrajo con acetato etílico. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por destello (5% al 30% gradiente EtOAc - hexanos) dio 2-deutero-5-(ciclohexilmetiltio)benzaldehído como un aceite amarillo claro.

Rendimiento (0.40 g, 63%); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,31 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 2,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,10-1,29 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

-2-deuterofenil)metanol produce 5-(ciclohexil metiltio)-2-fluorobenzaldehído.

Etapa 5: La adición de acetonitrilo de 2-deutero-5-(ciclohexilmetiltio)benzaldehído siguiendo el método usado en el Ejemplo 8 dio 3-(2-deutero-(5-(ciclohexilmetiltio)fenil)-3-hidroxipropanonitrilo como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,22 g, 47%); ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 6,0, 4,4 Hz, 1H), 2,72-2,95 (m, 4H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,60-1,76 (m, 3H), 1,46-1,58 (m, 1H), 1,16-1,29 (m, 3H), 0,96-1,06 (m, 2H).

Etapa 6: La reducción con borano-DMS de 3-(2-deutero-5-

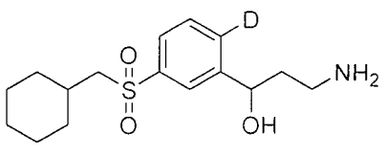
457

(ciclohexilmetiltio)-2-fluorofenil)-3-hidroxipropanonitrilo dio el Ejemplo 154 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,20 g, 90%); ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 4,4, 3,2 Hz, 1H), 2,78-2,84 (m, 4H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,45-1,76 (m, 6H), 1,16-1,29 (m, 3H), 0,96-1,07 (m, 2H).

EJEMPLO 155

Preparación de 3-amino-1-(5-(ciclohexilmetil sulfonil)-2-deuterofenil)propan-1-ol



Se prepara 3-Amino-1-(5-(ciclohexilmetil sulfonil)-2-deuterofenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 153.

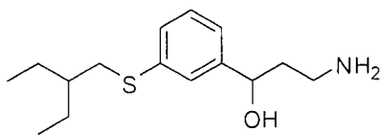
Etapa 1: La protección del Ejemplo 154 con Boc_2O seguido de oxidación produce terc-butil 3-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-deuterofenil)-3-hidroxipro pilcarbamato.

Etapa 2: La desprotección de terc-butil 3-(5-(ciclohexilmetilsulfonil)-2-deuterofenil)-3-hidroxipropil carbamato da el hidrocloruro del Ejemplo 155.

454

EJEMPLO 156

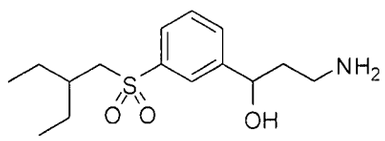
Preparación de 3-Amino-1-(3-(2-etilbutiltio) fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-amino-1-(3-(2-etilbutiltio)fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 8 y 22.

EJEMPLO 157

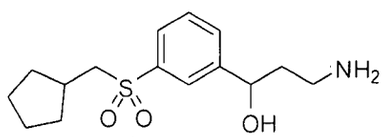
Preparación de 3-Amino-1-(3-(2-etilbutil sulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-amino-1-(3-(2-etilbutilsulfonil)febil)propan-1-ol siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 2 y 105.

EJEMPLO 158

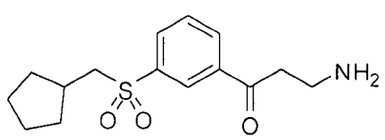
Preparación de 3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetil-sulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-amino-1-(3-ciclopentilmetilsulfonil)fenil)-propan-1-ol siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 2 y 105.

EJEMPLO 159

Preparación de 3-Amino-1-(3-(ciclopentilmetil sulfonil)fenil)propan-1-ona

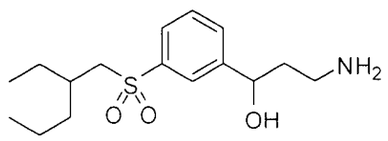


Se prepara 3-amino-1-(3-ciclopentilmetilsulfonil)fenil)-propan-1-ona siguiendo los métodos usados en los Ejemplos 2 y 108.

455

EJEMPLO 160

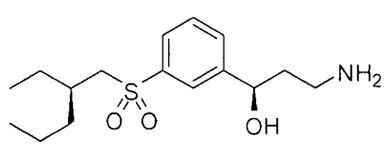
Preparación de 3-Amino-1-(3-(2-etilpentil sulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara 3-amino-1-(3-(2-etilsulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en los Ejemplos 22, 8 y 9. En el paso 1 del Ejemplo 22, el metanosulfonato de 2-propilpentil es reemplazado por metanosulfonato de 2-etilpentilo.

EJEMPLO 161

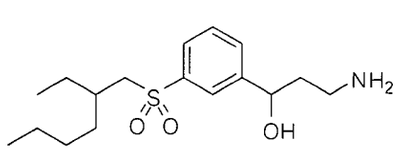
Preparación de (R)-3-Amino-1-(3-((R)-2-etilpentilsulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara (R)-3-Amino-1-(3-((R)-2-etilpentilsulfonil)-propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en los Ejemplos 22, 8, 17 y 9. En el paso 1 del Ejemplo 22, se reemplaza el metanosulfonato de 2-propilpentil por (R)-2-etilpentil metanosulfonato. Se prepara el mesilato de quiral mediante la aplicación de metodología de alquilación de quiral conforme se describe en Evans y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 112-5290-5313 (1990).

EJEMPLO 162

Preparación de 3-Amino-1-(3-(2-etilhexil sulfonil)fenil)propan-1-ol

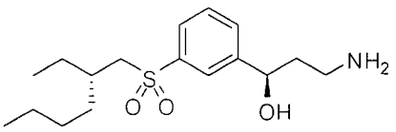


456

Se prepara 3-amino-1-(3-(2-etilhexilsulfonil)fenil)pro-pan-1-ol siguiendo el método descrito en los Ejemplos 22, 8 y 9. En el paso 1 del Ejemplo 22, se reemplaza el metanosulfonato de 2-propilpentilo por metanosulfonato de 2-etilhexilo.

EJEMPLO 163

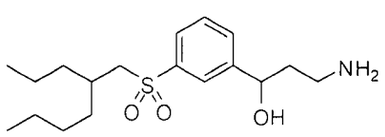
Preparación de (R)-3-Amino-1-(3-((S)-2-etil hexilsulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara (R)-3-amino-1-(3-((S(-2-etilhexilsulfonil)fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en los Ejemplos 22, 8, 17 y 9. En el paso 1 del Ejemplo 22, se reemplaza el metanosulfonato de 2-propilpentilo por (S)-2-etilhexil metanosulfonato. Se prepara el mesilato de quiral mediante la aplicación de la metodología de alquilación de quiral conforme lo describe Evans y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 111-5290-5313 (1990).

EJEMPLO 164

Preparación de 3-Amino-1-(3-(2-propilhexil sulfonil)fenil)propan-1-ol

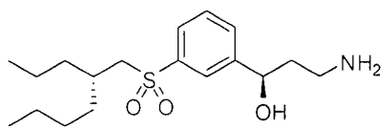


Se prepara 3-amino-1-(3-(2-propilhexilsulfonil)fenil)pro-pan-1-ol siguiendo los métodos descritos en los Ejemplos 22, 8 y 9. En el paso 1 del Ejemplo 22, se reemplaza metanosulfonato de 2-propilpentilo por metanosulfonato de 2-propilhexilo.

452

EJEMPLO 165

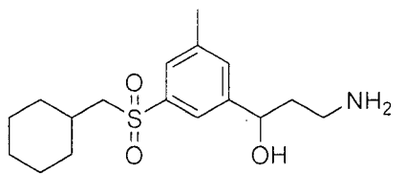
Preparación de (R)-3-Amino-1-(3-((S)-2-propil hexilsulfonil)fenil)propan-1-ol



Se prepara (R)-3-amino-1-(3-((S)-2-propilhexilsulfonil)-fenil)propan-1-ol siguiendo los métodos descritos en los Ejemplos 22, 8, 17 y 9. En el paso 1 del Ejemplo 22, se reemplaza el metanosulfonato 2-proppilpentilo por (S)-2-propilhexil metanosulfonato. Se prepara el mesilato quiral mediante la aplicación de la metodología de alquilación quiral conforme se describe en Evans y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 112:5290-5313 (1990).

EJEMPLO 166

Preparación de 3-amino-1-(3-ciclohexilmetilsulfo-nil)-5-metilfenil)propan-1-ol



Se preparó-3-amino-1-(3-ciclohexilmetilsulfonil)-5-metil-fenil)propan-1-ol siguiendo el método usado en el Ejemplo 153.

Etapa 1: La protección del Ejemplo 100 con Boc_2O seguida de oxidación dio, después de la purificación mediante cromatografía por destello (10% al 80% gradiente EtOAc - hexanos) *terc*-butil 3-(3-ciclohexilmetilsulfo-nil)-5-metilfenilo)-3-hidroxipropilcarbamato como un aceite incoloro.

458

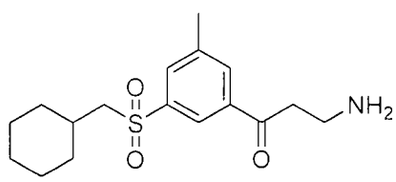
Rendimiento (0,300 g, 90%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,60-7,62 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 6,77 (br,t, J = 5,1 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,62 (dt, J = 6,3, 11,0 Hz, 1H), 3,11 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,88-3,00 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,62-1,80 (m, 5H), 1,47-1,61 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 0,94-1,21 (m, 5H).

Etapa 2: La desprotección de *terc*-butil 3-(3-ciclohexilmetilsulfonilo)-5-metilfenil)-3-hidroxipropil-carbamato dio el hidrocloruro del Ejemplo 155 como un aceite incoloro que se solidifica al sedimentarse en da un sólido blanco.

Rendimiento (0,044 g, 36%); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,73-7,75 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 4,91 (dd, J = 3,7, 8,8 Hz, 1H), 3,02-3,16 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,58-2,08 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 3H), 1,56-1,71 (m, 3H), 1,00-1,30 (m, 5H); RP-HPLC t_R = 8,86 min; 94,3% (AUC); ESI MS m/z 326,8 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 167

Preparación de 3-amino-1-(3-ciclohexilmetilsulfonilo)-5-metilfenilo)propan-1-ona



Se preparó 3-amino-1-(3-ciclohexilmetilsulfonil)-5-metilfenil)propan-1-ona siguiendo el método usado en los Ejemplos 166 y 51.

Etapa 1: La oxidación de *terc*-butil 3-(3-ciclohexilmetilsulfonil)-5-metilfenil)-3-hidroxipropil-carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 51 dio *terc* butil 3-(3-

459

ciclohexilmetilsulfonil)-5-metilfenil)-3-oxopropilcarbamato como un sólido blanco.

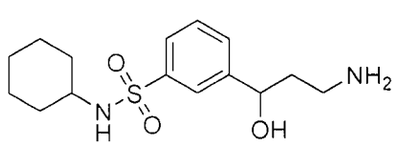
Rendimiento (0,105 g, 90%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,20-8,22 (m, 1H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 5,07 (br,s, 1H), 3,52 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 6,26 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,94-2,05 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,55-1,70 (m, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,13-1,31 (m, 2H), 1,00-1,18 (m, 3H).

Etapa 2: La desprotección de *terc*-butil 3-(3-ciclohexilmetilsulfonil)-5-metilfenil)-3-hidroxipropil-carbamato siguiendo el método usado en el Ejemplo 166 dio el hidrocloruro del Ejemplo 167 como un sólido blanco.

Rendimiento (0,054 g, 90%); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,27-8,29 (m, 1H), 8,15-8,17 (m, 1H), 8,01-8,03 (m, 1H), 3,50 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,90-1,94 (m, 3H), 1,58-1,72 (m, 3H), 1,14-1,32 (m, 5H); ^{13}C NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 196,3, 141,5, 141,2, 137,0, 133,5, 132,6, 124,2, 61,3, 35,5, 34,5, 33,1, 32,8, 25,7, 20,0.

EJEMPLO 168

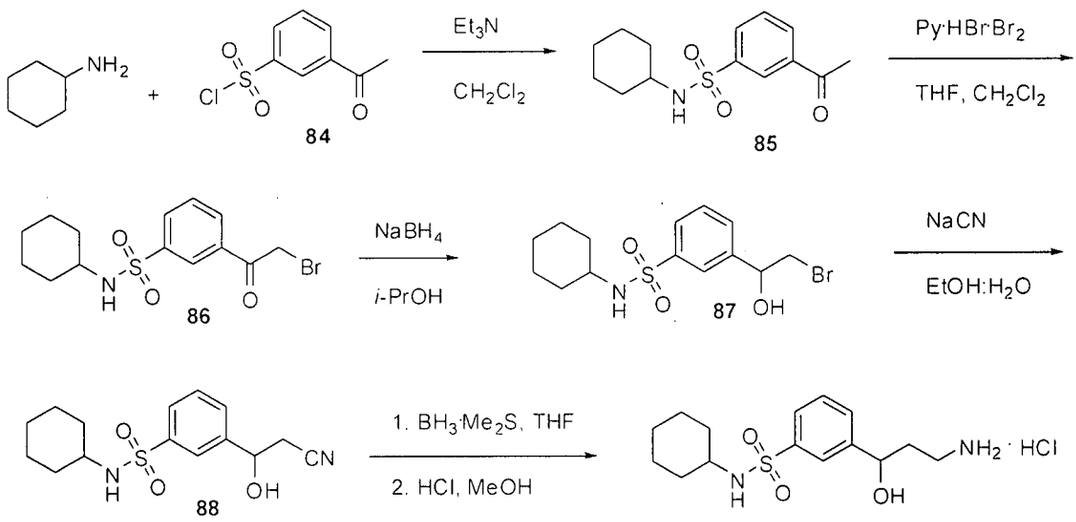
Preparación de 3-(3-amino-1-hidroxipropil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida



Se preparó 3-(3-amino-1-hidroxipropil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida siguiendo el método mostrado en el Esquema 29.

460

ESQUEMA 29



Etapa 1: La sulfonación de ciclohexilamina con 3-acetilbenceno-1-sulfonil cloruro (84) siguiendo el método usado en el Ejemplo 15 dio el 3-acetil-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida (85) que se utilizó en el próximo paso sin más purificación. Rendimiento (2,98 g, 93%).

Etapa 2: A una solución de 3-acetil-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida (85) (2,299 g, 10,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro se añadió en porciones tribromuro de piridinio (3,765 g, 11,8 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se partió la mezcla de reacción entre salmuera y EtOAc, se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, secaron por encima de $MgSO_2$ anhidro y concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía por columna dio 3-(2-bromoacetil)-*N*-ciclohexilbencenosulfona-mida (86) como un aceite incoloro que se cristalizó hasta lograr un sólido blanco al sedimentarse.

Rendimiento (0,893 g, 23,4%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ

8,33 (t, J = 1,76 Hz, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 4H), 1,36-1,44 (m, 1H), 0,95-1,17 (m, 5H).

Etapa 3: Se redujo 3-(2-bromoacetil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida (86) con $NaBH_4$ siguiendo el método usado en el Ejemplo 53 con la excepción de que se utilizó NH_4Cl en vez de $NaHCO_3$. La purificación mediante cromatografía por columna (30% EtOAc/hexano) dio 3-(2-bromo-1-hidroxietil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida (87) como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,253 g, 58%); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,83-7,86 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,95-6,02 (m, 1H), 4,85-4,95 (m, 1H), 3,57-3,70 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 1,46-1,58 (m, 4H), 1,36-1,44 (m, 1H), 0,94-1,10 (m, 5H).

Etapa 4: Se agitó una mezcla de 3-(2-bromo-1-hidroxietil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonada (87) (0,226 g, 0,622 mmol) y cianuro sódico (0,077 g, 1,571 mmol) en EtOH:H_2O (3:1) a temperatura ambiente durante 3 días. La concentración bajo presión reducida seguida de cromatografía por columna (30% al 50% gradiante EtOAc - hexanos) dio 3-(2-ciano-1-hidroxietil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonamida (88) como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,11 g, 57%); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,95 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (dt, J = 1,4, 7,6 Hz, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,08 (dt, J = 6,1, 5,7 Hz, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 2H), 1,53-1,73 (m, 4H), 1,44-1,52 (m, 1H), 1,01-1,28 (m, 5H).

462

Etapa 5: La reducción con Borano-DMS de 3-(2-ciano-1-hidroxietil)-*N*-ciclohexilbencenosulfonada (88) siguiendo el método usado en el Ejemplo 100 dio el hidrocloruro del Ejemplo 168 como un aceite incoloro.

Rendimiento (0,11 g, quant.); ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,91 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dt, *J* = 1,4, 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,92 (dd, *J* = 3,9, 9,0 Hz, 1H), 2,96-3,16 (m, 3H), 1,90-2,08 (m, 2H), 1,48-1,70 (m, 5H), 1,08-1,24 (m, 5H).

EJEMPLO 169

Prueba de inhibición de la isomerasa In Vitro

Se determina la capacidad de compuestos vinculados a azufre para inhibir la actividad de una isomerasa de ciclo visual in vitro o en un sistema de pruebas con base o bien en seres humanos o bien en bovinos. Las reacciones de inhibición de la isomerasa se realizaron esencialmente según se describe en (Stecher et al., J. Biol. Chem. 274:8577-85 (1999); véase también Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005), referencia 3), usando como fuente de enzimas visuales o bien una línea celular humana o bien membranas microsómicas del epitelio del pigmento retiniano (RPE) bovino.

Aislamiento de la apoproteína de unión a retinaldehído celular humano (CRALBP)

Se clonó la apoproteína de unión a retinaldehído celular humano (CRALBP) recombinante y se expresó de acuerdo con métodos convencionales dentro de la tecnología de biología molecular

(véase Crabb et al., Protein Science 7:746-57 (1998); Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988)). En resumen, se preparó ARN total a partir de células ARPE19 confluentes (American Type Culture Collection, Manassas, VA), se sintetizó cADN usando un oligo(dT)12-18 cebador y seguidamente se amplificó el ADN que codifica la CRALBP mediante dos reacciones secuenciales en cadena de la polimerasa (véase Crabb et al., J. Biol. Chem. 263:18688-92 (1988); Intres, et al., J. Biol. Chem. 269:25411-18 (1994); GenBank Accession No. L34219.1). El producto PCR fue subclonado en el vector pTrcHis2-TOPO TA de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen Inc., Carlsbad, CA; No. de catálogo K4400-01) y seguidamente se confirmó la secuencia de acuerdo con técnicas convencionales de secuenciación de nucleótidos. La CRALBP humana recombinante con etiqueta 6xHis se expresó en células de E. coli químicamente competentes One Shot TOP 10 (Invitrogen) y se aisló el polipéptido recombinante de lisatos de células de E. coli mediante cromatografía de afinidad del níquel usando columnas XK16-20 de níquel (Ni) sefarosa para la HPLC (Amersham Bioscience, Pittsburgh, PA; No. de catálogo17-5268-02). Se dializó la CRALBP humana purificada con etiqueta 6xHis contra 10 mM bis-tris-Propano (BTP) y se analizó con SDS-PAGE. El peso molecular de la CRALBP humana recombinante fue de aproximadamente 39 kDal.

Reacción de inhibición de la isomerasa humana in vitro

Se realizó la evaluación del efecto dependiente de la concentración de los compuestos revelados en el presente documento sobre la reacción de isomerización de retinol en un

456

sistema de enzimas humanas recombinantes. En particular, se realizó la prueba de la isomerasa in vitro esencialmente de la misma manera que lo hace Golczak et al. 2005, PNAS 102: 8162-8167, ref. 3). Un homogenato del clon de la célula HEK293 que expresa RPE65 y LRAT humana recombinante sirvió de fuente de las enzimas visuales y se usó transretinol exógeno (aproximadamente 20µM) como el sustrato. Se agregó CRALBP humana recombinante (aproximadamente 80ug/mL) para mejorar la formación de 11-cis-retiniano. La mezcla de reacción con base en 200 µL de solución amortiguadora de fosfato de bis-tris (10mM, pH 7,2) contenía también 0,5% BSA y 1mM NaPPi. En esta prueba, se realiza la reacción a 37 °C por duplicado durante una hora y se termina con la adición de 300 µL de metanol. Se midió la cantidad de producto de reacción, 11-cis-retinol, mediante análisis HPLC después de la extracción de heptano de la mezcla de reacción. Se registraron las unidades de área de pico (PAU) correspondientes a 11cis-retinol en los cromatogramas de HPLC y se analizaron las curvas dependientes de la concentración mediante GraphPad Prism para los valores IC50. Se cuantifica la capacidad de los compuestos revelados en el presente documento para inhibir la reacción de isomerización y se determina el respectivo valor IC50. La Tabla 2 resume los valores IC50 de todos los compuestos de la presente revelación. Las figuras 1-4 representan curvas dependientes de dosis para la inhibición in vitro de la isomerasa humana lograda por los compuestos 5, 11, 14, y 17. Se midió la producción de 11-cis-retinol a dosis diferentes de administración del compuesto.

465

TABLA 2 Datos de inhibición in vitro humana

IC50 (μ M)	Compuesto/Número del Ejemplo
< 0,01 μ M	3, 9, 10, 14, 17, 18, 46, 48, 51, 52, 53, 54
> 0,01 a < 0,1 μ M	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 13, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 45, 47, 49, 50, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 70, 71, 100
> 0,1 a < 1 μ M	12, 29, 30, 39, 58, 59, 79, 81, 84

Reacción de inhibición de la Isomerasa Bovina In Vitro

Se preparan extractos de membrana microsómica RPE de bovino de acuerdo con los métodos descritos (Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:8162-67 (2005)) y se almacenan a -80°C. Los extractos microsómicos RPE crudos se descongelan en un baño de agua a 37 °C y seguidamente se colocan en hielo. Se coloca aproximadamente 50 ml de mmicrosomas RPE crudos en un homogenizador de teflón-vidrio de 50 ml (Fisher Scientific, No. de catálogo 0841416M) en hielo, accionado por un taladro manual de mano DeWalt y se homogenizó diez veces hacia arriba y hacia abajo en hielo en velocidad máxima. Se repite este proceso hasta homogenizar la solución microsómica RPE cruda. Seguidamente se somete el homogenato a centrifugación (50,2 Ti rotor (Beckman, Fullerton, CA), 13,000 RPM; 15360 Rcf) durante aproximadamente 15 minutos a 4 °C. Se recoge el sobrenadante y se somete a centrifugación a 42,000 RPM (160,000 Rcf; 50,2 Ti rotor) durante

466

aproximadamente 1 hora a 4°C. Se retira el sobrenadante y se suspende el precipitado en 12 ml (volumen final) solución amortiguadora fría, 10 mM MOPS, pH 7,0. Se homogenizan las membranas RPE resuspendidas en alicuotas de aproximadamente 5 ml en un homogenizador vidrio a vidrio (Fisher Scientific, No. de catálogo K885500-0021) hasta alcanzar una alta homogeneidad. Se cuantifica la concentración de proteínas con una prueba de proteínas BCA de acuerdo con el protocolo del fabricante (Pierce, Rockford, IL). Las preparaciones RPE homogenizadas se almacenan a -80°C.

Los compuestos vinculados a azufre y los compuestos control se reconstituyen en etanol hasta 0,1 M. Se preparan diluciones en serie con factor de dilución 10 (10-2, 10-3, 10-4, 10-5, 10-6 M) en etanol de cada componente para su análisis en la prueba de la isomerasa.

Se realiza la prueba de la isomerasa en solución amortiguadora de aproximadamente 10 mM bis-tris-propano (BTP, pH 7,5, 0,5% BSA (diluido en solución amortiguadora BTP), aproximadamente 1 mM pirofosfato de sodio, aproximadamente 20 µM transretinol total (en etanol) y aproximadamente 6 µM apo-CRALBP. Se agregan los compuestos de prueba (2 µl) (dilución final 1/15 de los materiales de diluciones en serie) a la mezcla de reacción anterior a la cual se agregan microsomas RPE. Se agrega el mismo volumen de etanol a la reacción de control (en ausencia del compuesto de prueba). Seguidamente se agregan los microsomas RPE bovinos (9 µl) (ver arriba) y las mezclas se transfieren hasta 37 °C para iniciar la reacción (volumen total = 150 µl). Se detienen

las reacciones después de aproximadamente 30 minutos mediante la adición de metanol (aproximadamente 300 µl). Se agrega heptano (300 µl) y se mezcla en una mezcla de reacción mediante pipeta. Se extra el retinoide mediante agitación de las mezclas de reacción, seguida de centrifugación en una microcentrífuga. Se transfiere la fase orgánica superior a viales HPLC y seguidamente se analizan mediante HPLC con un sistema HPLC Agilent 1100 con columna de fase normal: SILICA (Agilent Technologies, dp 5µ, 4,6mmX, 25CM; el método en funcionamiento tiene una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; volumen de inyección 100 µl). Los componentes del solvente son 20% de 2% isopropanol en EtOAc y 80% de 100% hexano.

El área debajo de la curva A318 nm representa el valor máximo de 11-cis-retinol, el cual se calcula con ayuda del software Agilent Chemstation y se registra manualmente. Se calculan los valores IC50 (la concentración del compuesto que proporciona 50% de inhibición de formación de 11-cis-retinol in vitro) con el software GraphPad Prism® 4 (Irvine, CA). Todas las pruebas se realizan por duplicado y se espera que los compuestos vinculados a azufre de la presente revelación muestren los efectos dependientes de concentración sobre la reacción de isomerización de retinol, en comparación con los compuestos control.

EJEMPLO 170

Prueba de la isomerasa murina In Vivo

Se determina la capacidad de compuestos vinculados a azufre para inhibir la isomerasa mediante una prueba de la isomerasa

murina in vivo. Se sabe que la breve exposición del ojo a la luz intensa (denominada "fotoblanqueado" del pigmento visual o sencillamente "blanqueado") fotoisomeriza casi todo el 11-cis-retiniano de la retina. La recuperación de 11-cis-retinal después del blanqueo puede servir para estimar la actividad de la isomerasa in vivo. La recuperación retardada, según se representa en los niveles más bajos de oxima de 11-cis-retiniano, indica la inhibición de la reacción de isomerización. Los procedimientos se realizan esencialmente según lo descrito por Golczak et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 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. USA, 14609-13 (1998); Radu, et al., Proc Natl Acad Sci USA 101: 5928-33 (2004).

Se proporciona alimentación oral a ratones machos adaptados a la oscuridad CD-1 (albino) de aproximadamente seis semanas de edad con ayuda de una sonda gástrica con el compuesto (0,01 - 25 mg/kg) disuelto en una cantidad apropiada de aceite (aproximadamente 100 µl de aceite de maíz que contiene 10% etanol, como mínimo cinco animales por grupo). Mediante la sonda gástrica se alimenta a los ratones con los compuestos vinculados a azufre descritos en la presente revelación. Después de aproximadamente 2-24 horas en la oscuridad, se exponen los ratones a un fotoblanqueado de aproximadamente 5.000 lux de luz blanca durante 10 minutos. Se permite a los ratones recuperarse durante aproximadamente 2 horas en la oscuridad. Se procede a sacrificar a los animales mediante inhalación de dióxido de

carbono. Se hace la extracci los retinoides del ojo y se evalúa la regeneración de 11-cis-retiniano a diversos intervalos temporales.

Extracción de los retinoides del ojo

Todos los Etapas se realizan en la oscuridad con una iluminación mínima de luz roja (se trabaja con luces para cuarto oscuro de baja luminosidad y luces portátiles con filtros rojos para iluminación puntual según sea necesario) (véase, por ejemplo, Maeda et al., J. Neurochem 85:944-956, 2003; Van Hooser et al., J Biol Chem 277:19173-82, 2002). Después de sacrificar a los ratones, se retiraron inmediatamente los ojos y se colocaron en nitrógeno líquido para su almacenamiento.

Se colocan los ojos en aproximadamente 500 µL de solución amortiguadora de bis-tris propano (10 mM, pH ~7,3) y aproximadamente 20 µL de 0,8M hidroxilamina (pH~7,3). Se cortan los ojos en trozos pequeños con ayuda de unas tijeras pequeñas y seguidamente se homogenizan a fondo a 30000 rpm con un homogenizador mecánico (Polytron PT 1300 D) en el tubo hasta que no quedan restos de tejido visibles. Se agrega aproximadamente 500 µL de metanol y aproximadamente 500 µL de heptano a cada tubo. Se conectan los tubos a un vibrador de manera que el contenido se mezcle a fondo durante aproximadamente 15 minutos en temperatura ambiente. La fase orgánica se separa de la fase acuosa por centrifugación durante aproximadamente 10 min a 13K rpm, 4°C. Se retira 240 µL de la solución de la capa superior (fase orgánica) y se transfiere a insertos de vidrio limpios de 300 µl en viales HPLC con pipetas de vidrio y los viales se

470

cierran herméticamente por rizado.

Las muestras se analizan con un sistema con un sistema HPLC Agilent 1100 con columna de fase normal: SILICA (Beckman Coutlier, dp 5 µm, 4,6 mM x 250 mM). El método en funcionamiento tiene una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; los componentes de solvente son 15% solvente 1 (1% isopropanol en etil acetato) y 85% solvente 2 (100% hexanos). El volumen de carga para cada muestra es de aproximadamente 100 µl; la longitud de onda de detección es de 360 nm. El área debajo de la curva para la oxima 11-cis-retiniano se calcula con el software Agilent Chemstation y se registra manualmente. El procesamiento de los datos se realiza con el software Prizm.

Los ratones de control positivo (sin administración de compuesto) se sacrifican cuando están completamente adaptados a la oscuridad y se analizan los retinoides del ojo. Se sacrifica a los ratones control en la luz (blanqueados) (sin administración de compuesto) y se aíslan los retinoides y se analizan inmediatamente después del tratamiento con la luz.

Se realiza un estudio de inhibición de isomerasa in vivo en respuesta a dosis con los compuestos de la presente revelación. Se administra una dosis oral a ratones machos o hembras (como por ejemplo ratones Balb/c) (como mínimo aproximadamente 8/grupo) con aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de los compuestos de sales HCl de los compuestos en agua estéril como solución y se fotoblanquean aproximadamente 4 horas después de administrar la dosis. La recuperación y el análisis de retinoides se realiza según se describe anteriormente. Los ratones de control en la oscuridad se

tratan únicamente con el vehículo, se sacrifican cuando están completamente adaptados a la oscuridad sin tratamiento de luz y se analizan. Se calcula la actividad de inhibición de la isomerasa dependiente de la concentración a aproximadamente 4 horas después de administrar los compuestos, la inhibición de la recuperación de 11-cis-retiniano (oxima) y los estimados de ED50 (dosis del compuesto que produce 50% de inhibición de recuperación 11-cis-retiniano (oxima)). Se espera que los compuestos muestren una respuesta dependiente a la dosis.

Se realiza también un estudio de evolución en el tiempo para determinar la actividad inhibidora de isomerasa de los compuestos de la presente revelación. Mediante sonda gástrica vía oral se alimenta a ratones hembras o machos (como por ejemplo ratones Balb/c) (como mínimo 4/grupo) con 0 a aproximadamente 5 mg de compuestos (en agua) por kg de peso corporal. Seguidamente se "fotoblanquean" los animales (luz blanca de aproximadamente 5000 durante aproximadamente 10 minutos) a aproximadamente 2, 4, 8, 16 y 24 horas después de administrar la dosis y se regresan a la oscuridad para permitir la recuperación del contenido 11-cis-retiniano de los ojos. Se sacrifica a los ratones aproximadamente 2 horas después del blanqueamiento, se extirpan los ojos y se analiza el contenido de retinoides mediante HPLC.

Se realiza también un estudio de dosis sencilla de cualquier compuesto a diversas dosis, a diversos puntos temporales después de administrar la dosis. Los experimentos se realizan en ratones machos CD1, a modo de ejemplo. Los resultados se analizan por HPLC. Se espera que los compuestos de la presente revelación

472

exhiban diferentes perfiles de actividad en momentos y dosis diferentes con diferentes compuestos que también tienen diferentes patrones de recuperación.

TABLA 3

DATOS DE INHIBICIÓN IN VIVO

Ejemplo No.	% Inhibición 0.3 mg/kg 4 h	% Inhibición 1.0 mg/kg 4 h
5	1.1	-12.1
8	Sin prueba	-14.2
9	3.7	20.3
10	Sin prueba	79.3
17	Sin prueba	33.4
18	Sin prueba	68.6
27	Sin prueba	14.8
45	Sin prueba	87.1
46	Sin prueba	-12.5
49	Sin prueba	-8.5
50	Sin prueba	-1.6
53	Sin prueba	-4.9

EJEMPLO 171

Preparación del sistema de cultivo de células neuronales retinianas

El presente ejemplo describe métodos para preparar un cultivo de largo plazo de células neuronales retinianas. Todos los compuestos y reactivos pueden obtenerse en Sigma Aldrich Chemical Corporation (St. Louis, MO) u otros proveedores adecuados.

Cultivo de células neuronales retinianas

Se obtuvieron ojos porcinos en Kapowsin Meats, Inc. (Graham, WA). Se extirpan los ojos y el músculo y se limpia la órbita de manera que se elimina todo tejido y músculo. Se cortan los ojos por la mitad a lo largo del ecuador y se disecciona la retina neural de la parte anterior del ojo en solución fisiológica amortiguada, de

acuerdo con los métodos convencionales que se conocen dentro de la tecnología. En resumen, se disecciona la retina, el cuerpo ciliar y el cuerpo vítreo, retirándolos de la mitad anterior del ojo en una pieza, y se desprende suavemente la retina del cuerpo vítreo transparente. Se disocia cada retina con papaína (Worthington Biochemical Corporation, Lakewood, NJ), seguido de inactivación con suero bovino fetal (FBS) y adición de 134 unidades/ml de DNaseI. Se trituran las células disociadas enzimáticamente y se recogen por centrifugación, se vuelven a suspender en Medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)/medio F12 (Gibco BRL, Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) que contiene aproximadamente 25 µg/ml de insulina, aproximadamente 100 µg /ml de transferina, aproximadamente 60 µM putrescina, aproximadamente 30 nM selenio, aproximadamente 20 nM progesterona, aproximadamente 100 U/ml de penicillina, aproximadamente 100 µg/ml de estreptomicina, aproximadamente 0,05 M Hepes y aproximadamente 10% FBS. Se colocan en placas las células retinianas primarias disociadas en cubreobjetos de vidrio revestidos de Poli-D-lisina- y Matrigel (BD, Franklin Lakes, NJ) que se colocan en placas de cultivo de tejidos de 24 pocillos (Falcon Tissue Culture Plates, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA). Las células se mantienen en el cultivo durante 5 días a un mes en 0,5 ml de medio (igual que se explicó anteriormente, excepto que se usó sólo 1% FBS) a 37 °C y 5% CO_2.

Análisis de inmunocitoquímica

Se cultivaron las células neuronales retinianas durante aproximadamente 1, 3, 6, y 8 semanas y se analizaron las células

474

mediante inmunohistoquímica en cada punto. El análisis de inmunocitoquímica se realiza de acuerdo con técnicas convencionales conocidas dentro de la tecnología. Se identifican los fotorreceptores de bastones con etiquetas de un anticuerpo específico a rodopsina (monoclonal de ratón, diluido aproximadamente 1:500; Chemicon, Temecula, CA). Se trabaja con un anticuerpo a neurofilamento de peso medio (policlonal de conejo NFM, diluido aproximadamente 1:10,000, Chemicon) para identificar las células de ganglio; se usa un anticuerpo a β3-tubulina (monoclonal de ratón G7121, diluido aproximadamente 1:1000, Promega, Madison, WI) para identificar de manera general interneuronas y células de ganglio y se usan anticuerpos a la calbindina (policlonal de conejo AB1778, diluido aproximadamente 1:250, Chemicon) y calretinina (policlonal de conejo AB5054, diluido aproximadamente 1:5000, Chemicon) para identificar subpoblaciones de interneuronas que expresan calbindina y calretinina en la capa nuclear interna. En resumen, el cultivo de células retinianas se fija con 4% paraformaldehído (Polysciences, Inc, Warrington, PA) y/o etanol, se lava en solución fisiológica amortiguada con fosfato de Dulbecco (DPBS) y se incuba cpm anticuerpo primario durante aproximadamente 1 hora a 37 oC. Seguidamente se enjuagan las células con DPBS, se incuban con un anticuerpo secundario (anticuerpos secundarios conjugados Alexa 488 o Alexa 568 (Molecular Probes, Eugene, OR)) y se enjuagan con DPBS. Se marcan los núcleos con 4', 6-diamidino-2-fenilindole (DAPI, Molecular Probes) y se enjuagan los cultivos con DPBS antes de retirar los cubreobjetos y se colocan con Fluoromount-G

(Southern Biotech, Birmingham, AL) en láminas de vidrio para observación y análisis.

En los análisis histoquímicos se indica la sobrevivencia de las neuronas retinianas maduras después de tiempos de cultivo que varían. Para identificar las células fotorreceptoras se usa un anticuerpo de rodopsina; se identifican las células de ganglio con un anticuerpo de NFM; y se identifican las células de amadrina y horizontales mediante manchado con un anticuerpo específico para calretinina.

Se analizan los cultivos mediante la cuenta de fotorreceptores con etiqueta de rodopsina y las células con etiqueta de NFM con un microscopio Olympus IX81 ó CZX41 (Olympus, Tokyo, Japan). Se cuentan veinte campos de vista por cubreobjeto con un lente objetivo 20x. Se analizan seis cubreobjetos según este método para cada condición en cada experimento. Se cuentan las células no expuestas a factores de estrés y se normalizan las células expuestas a un factor de estrés hasta el número de células en el control. Se espera que los compuestos presentados en esta revelación fomenten la sobrevivencia dependiente de dosis y dependiente de tiempo de las neuronas retinianas maduras.

EJEMPLO 172

Efecto de compuestos vinculados a azufre sobre la sobrevivencia de las células retinianas

El presente ejemplo describe el uso de un sistema de cultivo de células retinianas maduras que comprende un factor de estrés celular para determinar los efectos que un compuesto vinculado a azufre tiene sobre la viabilidad de las células retinianas.

476

La preparación de los cultivos de células retinianas se realiza según la descripción del Ejemplo **171**. Se agrega A2E como factor de estrés de las células retinianas. Después de cultivar las células durante 1 semana, se ejerce un estrés químico, A2E. Se diluye A2E en etanol y se agrega a los cultivos de células retinianas a una concentración de aproximadamente 0, 10 µM, 20 µM, y 40 µM. Se tratan los cultivos durante aproximadamente 24 y 48 horas. A2E se obtiene a través de Dr. Koji Nakanishi (Columbia University, New York City, NY) o se sintetiza de acuerdo con el método de Parish et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:14602-13 (1998)). Se agrega seguidamente al cultivo un compuesto vinculado a azufre. A otros cultivos de células retinianas se agrega un compuesto vinculado a azufre antes de aplicar el factor de estrés o se agrega al mismo tiempo que se agrega A2E al cultivo de células retinianas. Los cultivos permanecen en incubadoras de cultivos de tejidos durante el tiempo que se mantenga el estrés a 37 °C y 5% CO_2. Seguidamente se realiza el análisis immunocitoquímico de las células, según la descripción del Ejemplo **171**.

Análisis de la apoptosis

La preparación del cultivo de células retinianas se realiza según la descripción del Ejemplo **171** con una duración de aproximadamente 2 semanas; seguidamente se expone a estrés por luz blanca de aproximadamente 6000 lux durante aproximadamente 24 horas seguida de un período de reposo de 13 horas. Se construyó un dispositivo para distribuir de manera uniforme luz de longitudes de onda especificadas entre pocillos especificados de

las placas de 24 pocillos. El dispositivo contiene un bombillo de luz blanca fluorescente fría (GE P/N FC12T9/CW) que posee un cable hasta la fuente de alimentación AC. Se instala el bombillo dentro de una incubadora de cultivo de tejidos convencional. El estrés por luz blanca se aplica colocando places de células directamente debajo del bombillo fluorescente. Los niveles de CO_2 se mantienen en aproximadamente 5% y la temperatura en la placa de células se mantiene a 37 oC. Se monitorea la temperatura a través de termocuplas delgadas. Las intensidades de luz para todos los dispositivos se miden y se ajustan con ayuda de un luminómetro de Extech Instruments Corporation (P/N 401025; Waltham, MA). Todo compuesto vinculado a azufre se agrega a los pocillos de las placas de cultivo antes de la exposición de las células a la luz blanca y se agrega a otros pocillos de cultivos después de la exposición a la luz blanca. Para evaluar la apoptosis, se realiza una prueba de TUNEL según se describe en el presente documento.

El análisis de la apoptosis se realiza también después de exponer las células retinianas a luz azul. El cultivo de las células retinianas se realiza según se describe en el Ejemplo **171**. Después de cultivar las células durante aproximadamente 1 semana, se aplica un estrés causado por luz azul. La luz azul se distribuye mediante una fuente de luz fabricada a la medida, la cual consiste en dos grupos de 24 diodos (4X6) de emisión de luz azul (Sunbrite LED P/N SSP-01TWB7UWB12), diseñados de manera que cada indicador LED se registra en un pocillo de una placa desechable de 24 pocillos. El primer grupo se coloca encima de

una placa de 24 pocillos llena de células, mientras que el segundo se coloca debajo de la placa de células, lo cual permite a los dos grupos proporcionar un estrés por iluminación a la placa de células simultáneamente. El aparato completo se coloca dentro de una incubadora de cultivo de tejidos convencional. Los niveles CO_2 se mantienen en aproximadamente 5% y la temperatura en la placa de células se mantiene en aproximadamente 37°C. Se monitorea la temperatura con termocuplas delgadas. La corriente que va a cada diodo LED es controlada individualmente mediante un potenciómetro separado, lo cual permite una salida de luz uniforme para todos los diodos LED. Se exponen las placas de células hasta aproximadamente 2000 lux de estrés por luz azul durante -o aproximadamente- 2 horas o 48 horas, seguido de un período de reposo de aproximadamente 14 horas. Se agrega un compuesto vinculado a azufre a los pocillos de las placas de cultivo antes de exponer las células a luz azul y se agrega a otros pocillos de los cultivos después de la exposición a luz azul. Para evaluar la apoptosis, se realiza una prueba de TUNEL según se describe en el presente documento.

Para evaluar la apoptosis, se realiza la prueba del TUNEL de acuerdo con técnicas convencionales practicadas dentro de la tecnología y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, primero se fija el cultivo de células retinianas con 4% paraformaldehído y seguidamente etanol y luego se enjuaga en DPBS. Las células fijadas se incuban con enzima TdT (0,2 unidades/µl concentración final) en solución amortiguadora de la reacción (Fermentas, Hanover, MD) combinada con Chroma-Tide

Alexa568-5-dUTP (0,1 μM concentración final) (Molecular Probes) durante aproximadamente 1 hora a 37°C. Se enjuagan los cultivos con DPBS y se incuban con anticuerpo primario o bien de un día para otro a 4°C o bien durante aproximadamente 1 hora a 37°C. Seguidamente se enjuagan las células con DPBS, se incuban con anticuerpos secundarios conjugados con Alexa 488 y se enjuagan con DPBS. Se marcan los núcleos con DAPI y se enjuagan los cultivos con DPBS antes de retirar los cubreobjetos de vidrio y se colocan con Fluoromount-G en láminas de vidrio para su observación y análisis.

Se analizan los cultivos mediante la cuenta de núcleos que tiene etiqueta de TÚNEL con ayuda de un microscopio Olympus IX81 ó CZX41 (Olympus, Tokyo, Japan). Se cuentan veinte campos de visión por cubreobjetos con lentes objetivos 20x. Se analizan seis cubreobjetos con ayuda de este método para cada condición. Se cuentan las células que no están expuestas a un compuesto vinculado a azufre y se normalizan las células expuestas al anticuerpo con el número de células del control. Se analizan los datos con la prueba t de Student impar. Se espera que el compuesto vinculado a azufre reduzca la apoptosis inducida por A2E y la muerte celular en el cultivo de células retinianas de una manera dependiente de la dosis y dependiente del tiempo.

EJEMPLO 173

MODELO DE RATÓN CON ILUMINACIÓN In Vivo

El presente Ejemplo describe el efecto de un compuesto vinculado a azufre en un modelo de ratón con daños producidos por

iluminación in vivo.

La exposición del ojo a la luz blanca intensa puede ocasionar daños en la retina ocasionados por la luz. Es posible evaluar la medida del daño después del tratamiento con luz a través de una medición del contenido del fragmento de ADN vinculado a histona citoplásmica (mono- y oligonucleosomas) en el ojo (véase, por ejemplo, Wenzel et al., Prog. Retin. Eye Res. 24:275-306 (2005)).

Se administra alimentación por sonda gástrica a ratones adaptados a la oscuridad (por ejemplo, machos Balb/c (albino, 10/grupo)) con los compuestos vinculados a azufre de la presente revelación, a diversas dosis (aproximadamente 0,01 - 25 mg/kg) o únicamente vehículo. Alrededor de seis horas después de recibir la dosis, se somete a los animales a un tratamiento de luz (8,000 lux de luz blanca durante 1 hora). Se sacrifica a los ratones después de aproximadamente 40 horas de recuperación en la oscuridad y se diseccionan las retinas. Se realiza una prueba ELISA de detección de muerte celular de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Applied Science, Cell Death Detection ELISA plus Kit). Se mide el contenido de ADN fragmentado en las retinas para estimar la actividad protectora de la retina que tienen los compuestos. Se espera que los compuestos de la presente revelación mitigan o inhiben el daño a la retina producido por la luz.

EJEMPLO 174

Estudio electroretinográfico (ERG)

El presente ejemplo describe la determinación del efecto de un compuesto vinculado a azufre que es un modulador del ciclo visual sobre la magnitud de la respuesta ERG en los ojos del ratón después de la administración oral del compuesto a los animales. Se determina el nivel de ERG en los ojos después de la administración oral del compuesto a los animales (por ejemplo a 18 y 66 horas posterior a la administración).

Se aloja a tres grupos de ratones de apropiadamente nueve semanas de edad (19-25 gramos), de ambos géneros (cepa C5 7BL/6, Charles River Laboratories, Wilmington, MA) a temperatura ambiente, 72 + 4 °F y humedad relativa de aproximadamente 25%. Se aloja a los animales en un ambiente de ciclos de luz/oscuridad de 12 horas, con acceso libre a alimentación y agua de beber y se realizan exámenes de salud y bienestar general antes y durante el estudio. Se determina el peso corporal de una muestra representativa de ratones antes de iniciar la administración de las dosis. El peso promedio determinado a partir de este muestreo sirve para establecer la dosis para todos los ratones del estudio.

Se disuelve cada compuesto de prueba en el solvente control (EtOH) y se diluye 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 control es etanol: aceite (aproximadamente 1:10 (0,9 ml/9 ml)).

En

la **Tabla 4** se presenta un ejemplo de las designaciones del tratamiento y las asignaciones a los animales.

TABLA 4

Grupo	Vía	Tratmiento	Dosis (mg/kg)	Animales
Ensayo	oral	Compuesto enlazado con azufre	(~0.01 - 25 mg/kg)	>4
Control	oral	Vehicle	None	>4

Se administra la dosis a los animales una vez vía oral por sonda gástrica, con el control de vehículo asignado o los compuestos de prueba durante el ciclo de luz (entre aproximadamente 30 min y aproximadamente 3 horas 30min después del comienzo del ciclo de luz). El volumen de la dosis administrada normalmente no excede de aproximadamente 10 mL/kg.

Los registros de ERG se realizan en estado de adaptación a la oscuridad y, de manera subsiguiente (en el transcurso del mismo experimento), en estados de adaptación a la luz. Para la respuesta adaptada a la oscuridad, se aloja a los animales en un ambiente adaptado a la oscuridad durante como mínimo 1 hora antes del registro, comenzando en como mínimo aproximadamente 30 minutos después del inicio del ciclo de luz.

483

A aproximadamente dieciocho y aproximadamente sesenta y seis horas después de administrar la dosis, se anestesia a los ratones con una mezcla de Ketamina y Xylazine (100 mg/kg y 20 mg/kg, respectivamente) y se colocan en una almohadilla de calentamiento para mantener una temperatura corporal central estable en el transcurso del experimento. Se dilatan las pupilas con un goteo de 5 microlitros de solución midriático (tropicamida 0,5%) en el ojo registrado. Se coloca un electrodo monopolar de lente de contacto corneal en el ratón (Mayo Corporation, Inazawa, Aichi, Japan) en la córnea y un electrodo de 12 mm de aguja subcutánea de referencia de bajo perfil (Grass Telefactor, W Warwick, RI) a una distancia medial del ojo. Se coloca un electrodo de aguja de tierra en la cola. La recogida de datos se realiza con un sistema de registro Espion E2 (Diagnosys LLC, Littleton, MA) ERG con estimulador Color Dome Ganzfeld. La función de respuesta-intensidad completamente adaptado a oscuridad se determina siguiendo un breve estímulo de luz blanca de aproximadamente 14 intensidades comprendidas entre aproximadamente 0,0001 cd.s/m2 hasta aproximadamente 333 cd.s/m2. De manera subsiguiente, la función intensidad-respuesta completamente adaptado a la luz se determina siguiendo un breve estímulo de luz blanca de aproximadamente 9 intensidades comprendidas entre aproximadamente 0,33 cd.s/m2 hasta aproximadamente 333 cd.s/m2. El análisis de las respuestas obtenidas se realiza fuera de línea. La determinación de la función intensidad-respuesta se realiza mediante el ajuste de una función sigmoide con los datos (Naka KI, Rushton WA, 1966; Naka KI, Rushton WA, 1967). Se espera que

484

los compuestos vinculados a azufre de la presente revelación bajen o supriman las respuestas ERG adaptadas a la oscuridad (medidas a aproximadamente 0,01 cd.s/m2) mientras que afecten mínimamente los valores fotópicos, de adaptación a la luz Vmax en comparación con los compuestos control.

EJEMPLO 175

Efecto de un compuesto vinculado a azufre sobre la reducción de fluoróforos de Lipofuscina

El presente ejemplo describe las pruebas acerca de la capacidad de un compuesto vinculado a azufre para reducir el nivel de bis-retinoide, N-retinilideno-N-retiniletanolamina (A2E) y fluoróforos de lipofuscina existentes en la retina de los ratones así como la prevención de la formación de A2E y fluoróforos de lipofuscina. A2E es el mayor fluoróforo de lipofuscina tóxica en los tejidos oculares.

Los ojos de un ratón mutante abca4-null (abca4 -/-) (véase, por ejemplo, Weng et al., Cell 98:13-23 (1999)) presentan una acumulación incrementada de fluoróforos de lipofuscina, como por ejemplo A2E (véase, por ejemplo, Karan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:4164-69 (2005)). Se administran compuestos (aproximadamente 1 mg/kg) o vehículo diariamente durante aproximadamente tres meses mediante sonda gástrica oral a ratones abca4-/- de aproximadamente 2 meses de edad. Se sacrifica a los ratones después de aproximadamente tres meses de tratamiento. Se extraen las retinas y RPE para análisis de A2E.

Se realiza un experimento semejante con ratones balb/c ancianos (aproximadamente 10 meses de edad). Los ratones de

prueba se tratan con aproximadamente 1 mg/kg/día de compuestos durante aproximadamente tres meses y los ratones control son tratados con vehículo.

En resumen, con luz roja tenue, se recoge cada par de globos oculares, se homogenizan en una mezcla de solución amortiguadora PBS y metanol y se extrae A2E en cloroformo. Se secan las muestras y se reconstituyen en una mezcla de agua/acetonitrilo para el análisis HPLC. La cantidad de A2E presente se determina por comparación del área debajo de la curva (AUC) del pico A2E en la muestra con una curva de concentración de A2E/AUC para una medición de un estándar de referencia de A2E a 440 nm.

Se espera que los niveles de A2E se reduzcan después del tratamiento con uno o más compuestos vinculados a azufres revelados en el presente documento.

EJEMPLO 176

EFECTO DE UN COMPUESTO VINCULADO A AZUFRE SOBRE LA ACTIVIDAD RECEPTORA NUCLEAR DE RETINOIDE

La actividad receptora nuclear de retinoide está vinculada con la transducción de señales no visuales fisiológicas, farmacológicas y toxicológicas de retinoide, que afectan el crecimiento desarrollo, diferenciación y homeostasis de de tejidos y órganos.

Se estudia el efecto de uno o más compuestos vinculados a azufre revelados en el presente documento y el efecto de un receptor de agonista de ácido retinoico (RAR) (ácido E-4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftilenil)-1-propenil] benzoico) (TTNPB) y de ácido retinoico total (at-RA), el cual es un

486

agonista (RXR) receptor de retinoide X RAR, sobre los receptores RAR y RXR esencialmente según se describe en Achkar et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:4879-84 (1996)). Se espera que los compuestos de la presente revelación no muestren efectos significativos sobre los receptores nucleares de retinoides (RAR y RXR). En contraste, TTNPB y at-RA activaron los receptores RXRα, RARα, RARβ y RARγ según se esperaba (Tabla **5**).

Tabla **5**

Compuesto	RARα EC50 (nM)	RARβ EC50 (nM)	RARγ EC50 (nM)	RXRα EC50 (nM)
TTNPB	5,5 +/- 4,5	0,3 +/- 0,1	0,065 +/- 0,005	N/A
at-RA	N/A	N/A	N/A	316 +/- 57

N/A = No se aplica en este caso

Cuando en el presente documento se usan gamas para las propiedades físicas, como por ejemplo, para el peso molecular o las propiedades químicas, como por ejemplo las fórmulas químicas, se incluye a todas las combinaciones y subcombinaciones de gamas y realizaciones específicas en las mismas.

Las diversas realizaciones descritas en el presente documento pueden combinarse para producir realizaciones adicionales. Todas las patentes estadounidenses, publicaciones de solicitudes de patentes estadounidenses, solicitudes de patente estadounidenses, patentes extranjeras, solicitudes de patente extranjera y publicaciones de no patente a las cuales se hace referencia en esta especificación y/o aparecen mencionadas en la Hoja de Datos de Aplicaciones, se incorporan en su totalidad a este documento mediante referencia.

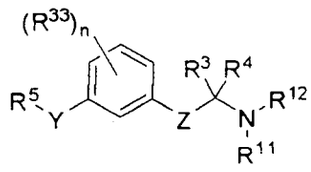
Queda entendido por todo lo anterior que, si bien en el presente documento se realizan descripciones de realizaciones específicas con fines ilustrativos, es posible hacer diversas modificaciones. Las personas capacitadas en la tecnología pueden reconocer, o están en capacidad de establecer, a través de experimentos de rutina, numerosos equivalentes de las realizaciones específicas que se describen en el presente documento. Dichos equivalentes se consideran incluidos en las reivindicaciones siguientes. En general, en las reivindicaciones siguientes, los términos usados no deben interpretarse como limitadores de las reivindicaciones a las realizaciones específicas reveladas en la especificación y las reivindicaciones, sino como términos que incluyen todas las realizaciones posibles junto con el alcance completo de los equivalentes con respecto a los cuales están facultadas dichas reivindicaciones. Por lo tanto, las reivindicaciones no están limitadas por la revelación.

Si bien en el presente documento se muestra y describe a las realizaciones preferidas de la presente invención, resultará obvio para las personas capacitadas en la tecnología que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Las personas capacitadas en la tecnología pueden diseñar numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin desviarse de la invención. Queda entendido que es posible usar diversas alternativas a las realizaciones de la invención descrita en el presente documento para poner en práctica la invención. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance

de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes queden cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula (I)

en la cual:

Z es $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos,

forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o

R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, -OR^6, -

491

NR^7R^8 o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

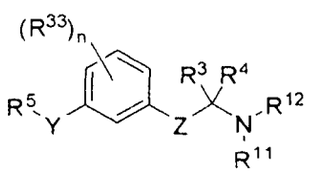
R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

en la cual:

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

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

492

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo o carbociclo alquilo;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

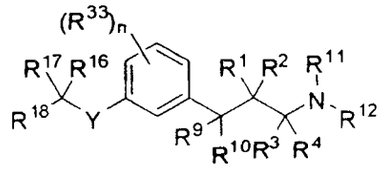
cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

3. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ib):



Formula (Ib)

en la cual:

Y es $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o

494

heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

4. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

5. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual cada uno de R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

6. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, OR^6;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

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

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

7. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

8. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{11} es hidrógeno y R^{17} es $-C(=O)R^{13}$, en la cual R^{13} es alquilo.

9. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual:

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u OR^6;

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo u OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

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

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

10. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual n es 0;

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

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

11. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual:

496

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5 u OR^6;

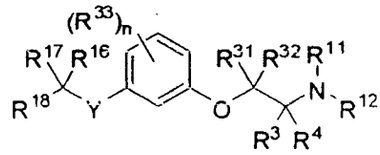
R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo u OR^6; o R^9 y R^{10} forman conjuntamente un oxo;

cada R^6 es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} son cada uno en forma independiente alquilo; y

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

12. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ic):



Formula (Ic)

en la cual:

Y es S-$C(R^{14})(R^{15})$-, $S(=O)$-$C(R^{14})(R^{15})$ o S-$(=O)_2$-$C(R^{14})(R^{15})$-;

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo 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;

R^{13} está seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

cada R^{16} y R^{17} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{34} es hidrógeno o alquilo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

13. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

14. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

15. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual:

R^{31} y R^{32} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_1-C_5;

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

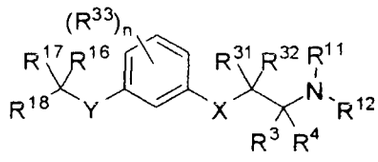
R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

16. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual R^{16} y R^{17}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y R^{18} es es hidrógeno o hidroxi.

17. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 14, en el

cual R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y R^{18} es hidrógeno, hidroxi o alcoxi.

18. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula (Id):



Formula (Id)

en la cual:

Y es $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

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

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

R^{13} está seleccionado a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^{14} y R^{15} están seleccionados en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

R^{16} y R^{17} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo; o

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

R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo;

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

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

19. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 18, en el cual n es 0 y cada uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno.

20. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual cada R^3, R^4, R^{14} y R^{15} es hidrógeno.

21. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 20, en el cual:

R^{31} y R^{32} son cada uno en forma independiente hidrógeno o alquilo C_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 acuerdo con la reivindicación 21, en el cual R^{16} y R^{17} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un ciclopentilo opcionalmente sustituido, un ciclohexilo opcionalmente sustituido o un cicloheptilo opcionalmente sustituido; y

R^{18} es hidrógeno o hidroxi.

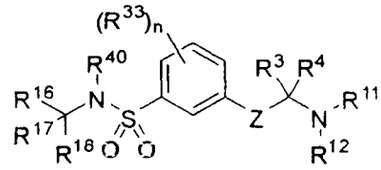
23. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 20, en el

500

cual R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo C_1-C_5; y

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

24. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula (Ie):



Formula (Ie)

en la cual:

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

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 forman conjuntamente un imino;

cada uno de R^7 y R^8 están seleccionados en forma independiente a partir 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} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

501

R^{31} y R^{32} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo; cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{16} y R^{17} están seleccionados en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, halo o flúor alquilo;

o R^{16} y R^{17}, junto con el carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; y opcionalmente R^{40} y cualesquiera de R^{16} o R^{17} forman un heterociclo;

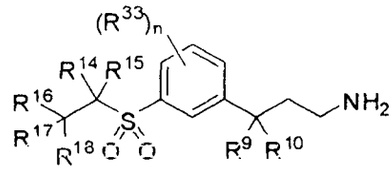
R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo;

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno o alquilo; u opcionalmente R^{40} y cualesquiera de R^{16} y R^{17} forman un heterociclo; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4.

25. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 2, que tiene la Fórmula (If):



Formula (If)

en la cual:

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo;

R^7 y R^8 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir 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;

cada R^6 y R^{34} son en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno o alquilo;

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

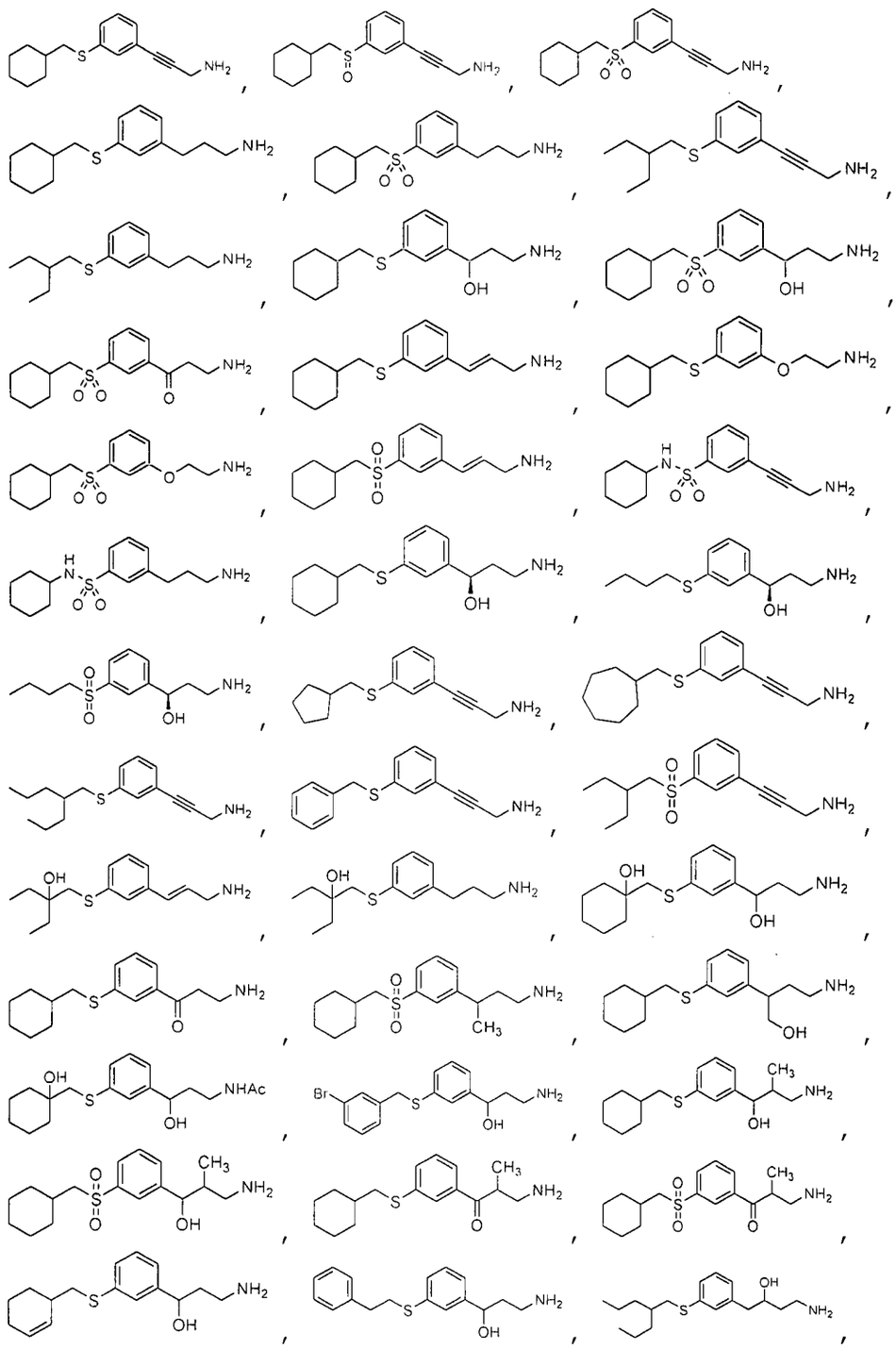
R^{18} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o flúor alquilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y

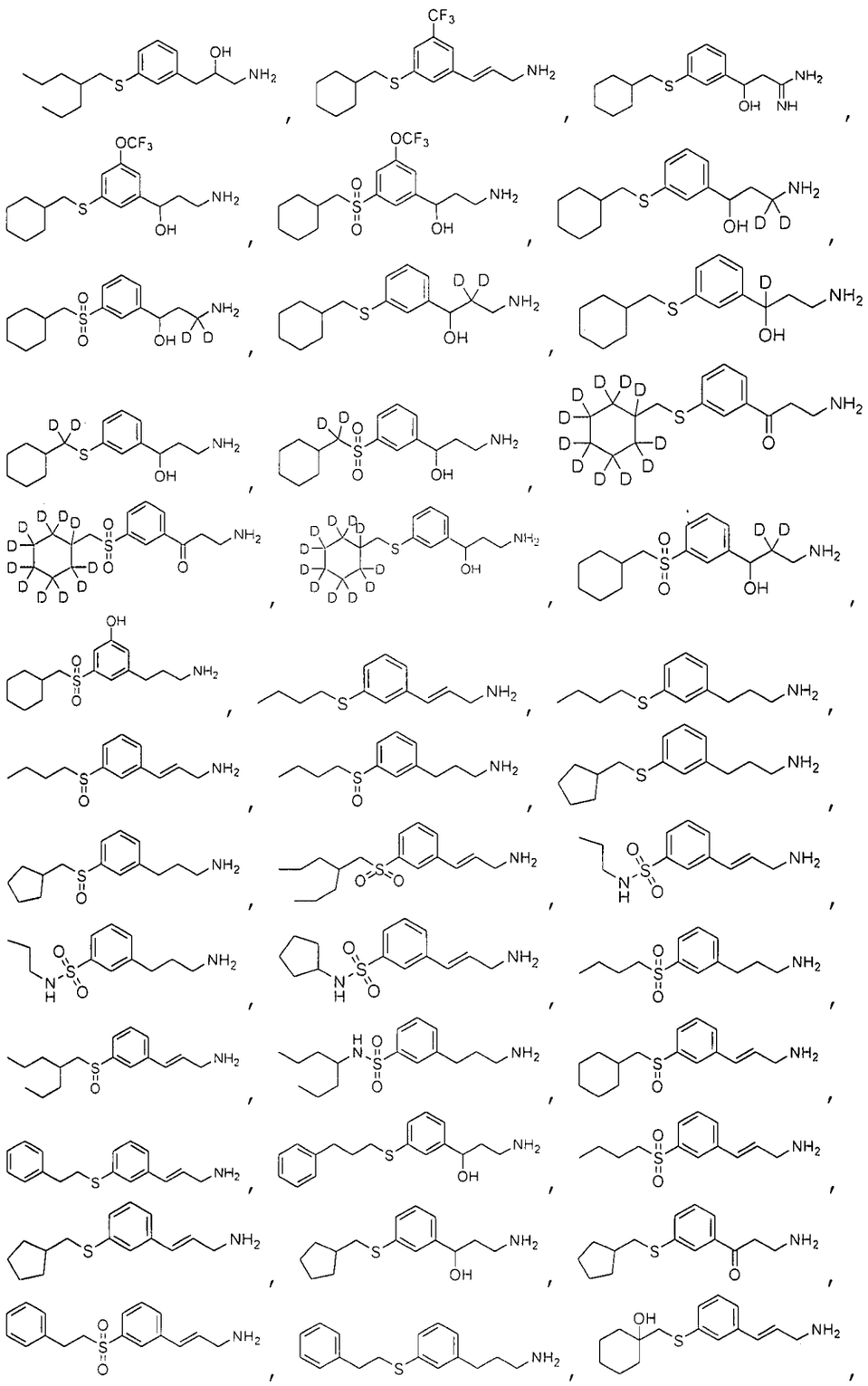
n es 0, 1 o 2.

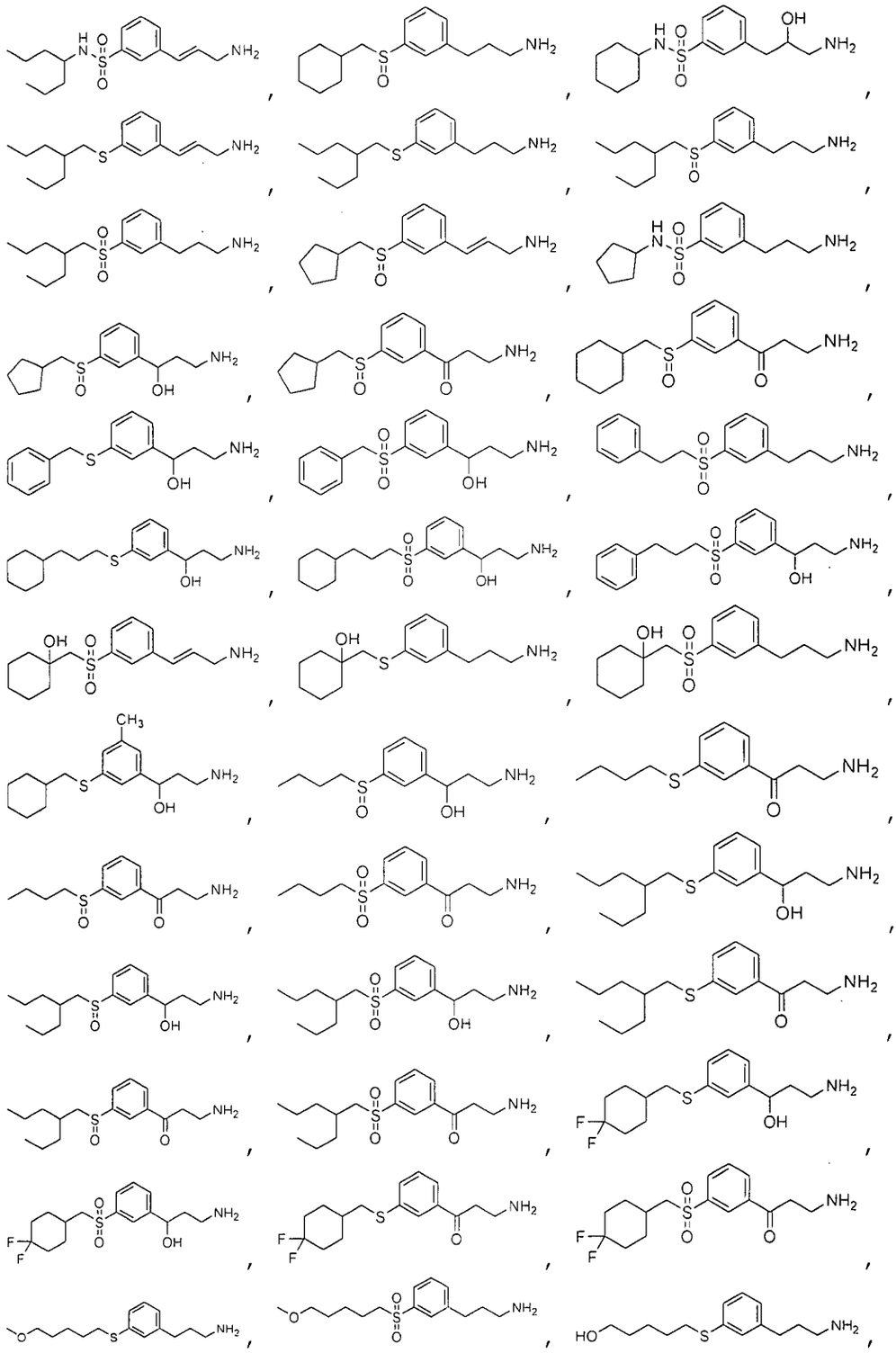
26. Un compuesto seleccionado partir de:

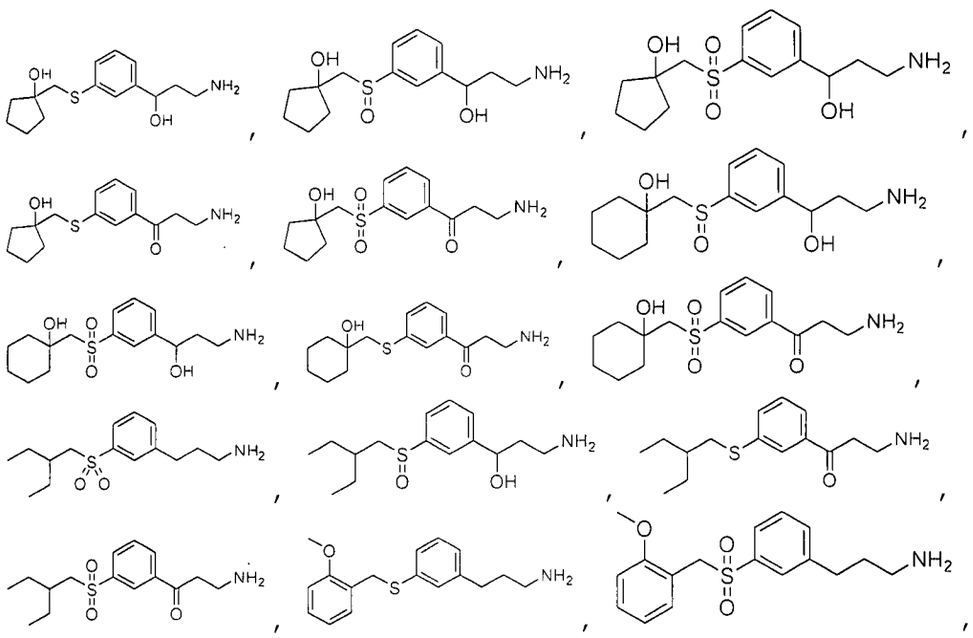
503

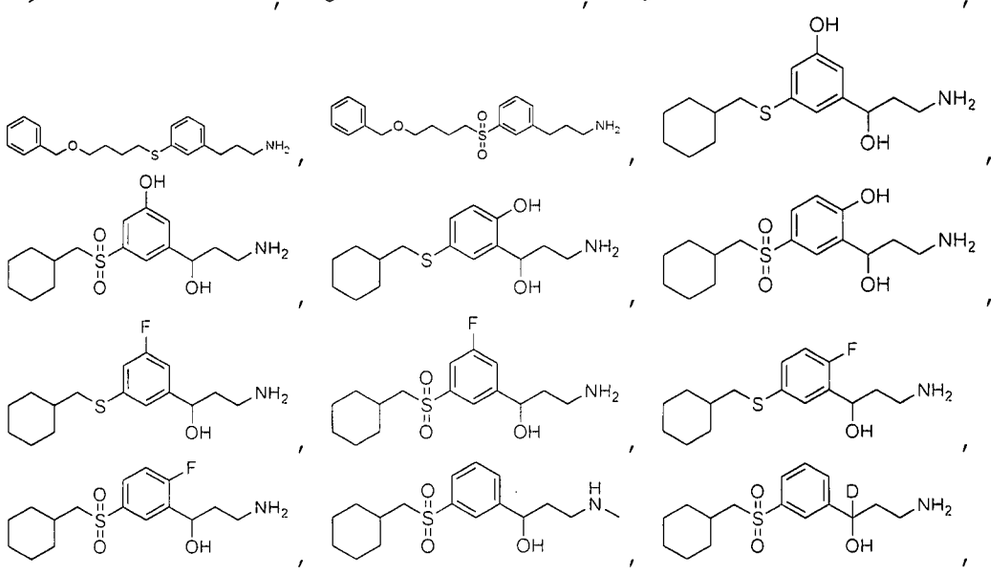


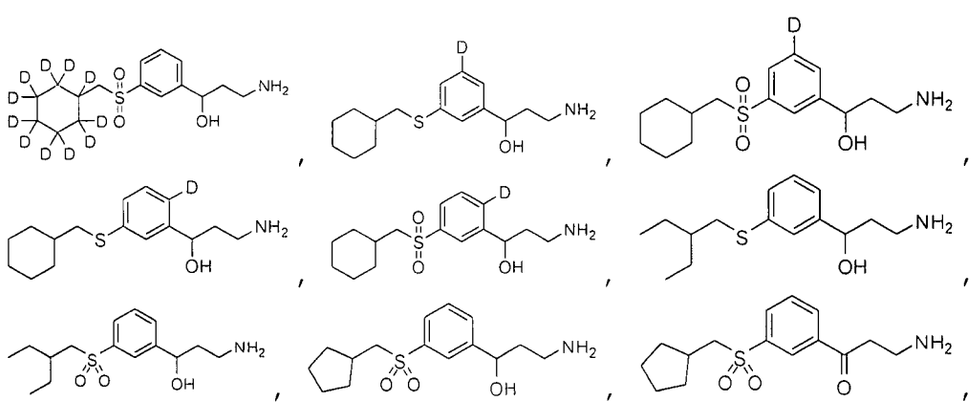
504

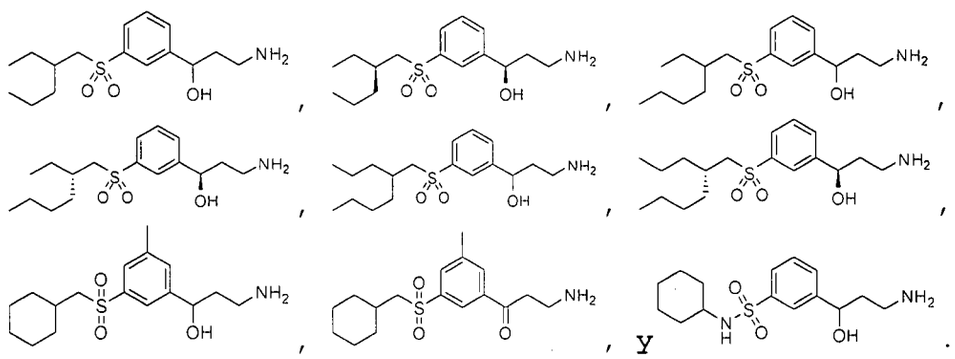












27. Una composición farmacéutica que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 26.

28. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27.

29. El método, de acuerdo con la reivindicación 28, en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico es una enfermedad o trastorno de la retina.

30. El método, de acuerdo con la reivindicación 29, en el cual la enfermedad o trastorno de la retina es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt.

31. El método, de acuerdo con la reivindicación 28, en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la

retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la retina asociado con SIDA.

32. El método, de acuerdo con la reivindicación 28, en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de la prematuridad o lesión de la retina relacionada con re-irrigación por isquemia.

33. Un método de inhibir por lo menos una trans-cis-isomerasa del ciclo visual en una célula, el cual comprende el contacto de la misma con un compuesto de cualesquiera reivindicaciones 1-26, tal como se describió aquí, inhibiendo así por lo menos a una trans-cis isomerasa del ciclo visual.

34. El método, de acuerdo con la reivindicación 33, en el cual la célula es una célula epitelial del pigmento de la retina (RPE).

35. Un método de inhibir por lo menos una trans-cis-isomerasa en un sujeto que comprende al mismo la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27.

36. El método, de acuerdo con cualesquiera reivindicaciones 28 ó 35, en el cual el sujeto es una persona.

37. El método, de acuerdo con cualesquiera reivindicaciones 28 ó 35, en el cual se inhibe la acumulación del pigmento lipofuscina en el ojo de un sujeto.

509

38. El método, de acuerdo con la reivindicación 37, en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

39. El método, de acuerdo con cualesquiera reivindicaciones 28-37, en el cual se inhibe la degeneración de una célula de la retina.

40. El método, de acuerdo con la reivindicación 39, en el cual la célula de la retina es una célula neuronal de la retina.

41. El método, de acuerdo con la reivindicación 40, en el cual la espiral neuronal de la retina es una célula fotoreceptora, una célula amacrina, una célula horizontal o una célula bipolar.

42. El método, de acuerdo con la reivindicación 39, en el cual la célula de la retina es una célula epitelial del pigmento de la retina (RPE).

43. Un compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 1 μM o menos cuando se ensaya *in vitro*, utilizando extracto de células que expresan RPE65 y LRAT, en el cual el extracto comprende además CRALBP, en el cual el compuesto es estable en solución durante por lo menos aproximadamente 1 semana a temperatura ambiente.

44. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 0.1 μM o menos.

45. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual el compuesto que inhibe la producción de 11-cis-retinol con un valor IC_{50} de aproximadamente 0.01 μM o menos.

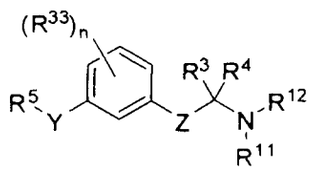
46. Un compuesto no retinoide que inhibe una reacción de

510

isomerasa productora de 11-cis-retinol; en el cual dicha reacción tiene lugar en RPE; y en el cual dicho compuesto tiene un valor ED_{50} de 1 mg/kg o menos cuando se administra a un sujeto.

47. El compuesto no retinoide, de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual se mide el valor ED_{50} después de administrar una sola dosis del compuesto a dicho sujeto durante aproximadamente 2 horas o más.

48. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 46 ó 47, en el cual el compuesto no retinoide es un compuesto de la Fórmula (I) o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o un solvato, hidrato, sal, N-óxido o promedicamento del mismo farmacéuticamente aceptable:



Formula (I)

en la cual:

Z es un enlace, $-C(R^1)(R^2)-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)$, $X-C(R^{31})(R^{32})-$, $-C(R^9)(R^{10})-C(R^1)(R^2)-C(R^{36})(R^{37})-$, $-X-C(R^{31})(R^{32})-C(R^1)(R^2)$ o $C(R^{38})(R^{39})-X-C(R^{31})(R^{32})-$;

Y es $-SO_2NR^{40}-$, $S-C(R^{14})(R^{15})-$, $S(=O)-C(R^{14})(R^{15})$ o $S-(=O)_2-C(R^{14})(R^{15})-$;

R^1 y R^2 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 o NR^7R^8; o R^1 y R^2 forman conjuntamente un oxo;

R^{31}, R^{32}, R^{38} y R^{39} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo C_1-C_5 o flúor alquilo;

511

R^{40} está seleccionado a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{40} y R^5, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un heterociclo;

cada R^{14} y R^{15} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo unido a C; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; u opcionalmente, R^5 y ya sea uno de R^{14} y R^{15}, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un carbociclo o heterociclo;

R^{36} y R^{37} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, flúor alquilo, OR^6 O NR^7R^8; o R^{36} y R^{37} forman conjuntamente un oxo; u opcionalmente R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente, R^{36} y R^1 forman conjuntamente un enlace directo y R^{37} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^3 y R^4 están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, 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 forman conjuntamente un imino;

R^5 es alquilo C_2-C_{15} alquilo, carbocicloalquilo, arilalquilo, heteroaril alquilo o heterociclo alquilo;

cada uno de R^7 y R^8 está seleccionado en forma independiente

a partir 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;

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

R^9 y R^{10} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, halógeno, alquilo, flúor alquilo, $-OR^6$, $-NR^7R^8$ o carbociclilo: o R^9 y R^{10} forman un oxo; u opcionalmente R^9 y R^1 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace doble; u opcionalmente R^9 y R^1 forman un enlace directo; y R^{10} y R^2 forman conjuntamente un enlace directo para proporcionar un enlace triple;

R^{11} y R^{12} están seleccionados cada uno en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, carbociclilo, $-C(=O)R^{13}$, SO_2R^{13}, CO_2R^{13} o $SO_2NR^{24}R^{25}$; o R^{11} y R^{12}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R^{13} está seleccionado en forma independiente a partir de alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

cada R^6, R^{34} y R^{35} es en forma independiente hidrógeno o alquilo;

cada R^{24} y R^{25} está seleccionado en forma independiente a partir de hidrógeno, alquilo, alquenilo, flúor alquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R^{33} está seleccionado en forma independiente a partir de halógeno, OR^{34}, alquilo o flúor alquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

513

49. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual, el compuesto es un compuesto no retinoide.

50. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualesquiera reivindicaciones 43-47.

51. Un método para modular al flujo de cromóforo en un ciclo retinoide que comprende introducir en el sujeto un compuesto de cualesquiera reivindicaciones 1, 26, 43 o 46.

52. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno oftálmico en un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50.

53. El método, de acuerdo con la reivindicación 52, en el cual la enfermedad o trastorno de la retina es degeneración macular relacionada con la edad o distrofia macular de Stargardt.

54. El método, de acuerdo con la reivindicación 52, en el cual la enfermedad o trastorno oftálmico está seleccionado a partir de desprendimiento de la retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentosa, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, vitreoretinopatía proliferante, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveitis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado con esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado con enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado con una infección viral, un trastorno de la retina asociado con sobreexposición a la luz y un trastorno de la

514

retina asociado con SIDA.

55. El método, de acuerdo con la reivindicación 51, que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

56. El método, de acuerdo con la reivindicación 52, que da como resultado una reducción del pigmento lipofuscina acumulado en un ojo del sujeto.

57. El método, de acuerdo con la reivindicación 55, en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

58. El método, de acuerdo con la reivindicación 55, en el cual el pigmento lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

59. Un método para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con un compuesto de cualesquiera reivindicaciones 1, 26, 43 o 46.

60. Un método para inhibir la regeneración de rodopsina en una célula receptora del bastoncillo de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con el compuesto de cualesquiera reivindicaciones 1, 26, 43 o 46.

61. Un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27.

62. Un método para reducir la isquemia en un ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50.

63. El método, de acuerdo con la reivindicación 62, en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, reduciendo de este modo la isquemia en el ojo.

64. Un método para inhibir la neovascularización en la retina del ojo de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50.

65. El método, de acuerdo con la reivindicación 64, en el cual se administra la composición farmacéutica bajo condiciones y durante un tiempo suficiente para inhibir la adaptación a la oscuridad de una célula fotoreceptora de bastoncillo, inhibiendo así la neovascularización en la retina.

66. Un método para inhibir la degeneración de una célula de la retina, el cual comprende el contacto de esta última con el compuesto de cualesquiera reivindicaciones de 1, 26, 43 o 46.

67. El método, de acuerdo con la reivindicación 66, en el cual la célula de la retina es una célula neuronal.

68. El método, de acuerdo con la reivindicación 67, en el cual la célula neuronal de la retina es una célula fotoreceptora.

69. Un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27.

70. Un método para reducir el pigmento lipofuscina acumulado en la retina de un sujeto, el cual comprende administrar a este último una composición farmacéutica de acuerdo con la

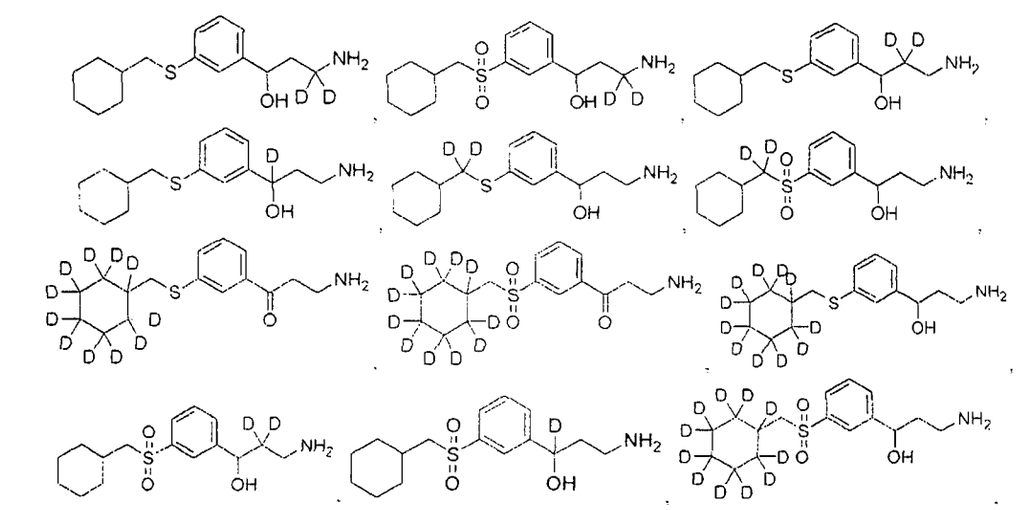
reivindicación 50.

71. El método, de acuerdo con la reivindicación 69, en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

72. El método, de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual la lipofuscina es N-retinilideno-N-retinil-etanolamina (A2E).

73. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) tiene uno, más de uno o todos los átomos ^{1}H no permutables, reemplazados con átomos ^{2}H.

74. El compuesto, de acuerdo con la reivindicación 73, seleccionado a partir del grupo que consiste de:



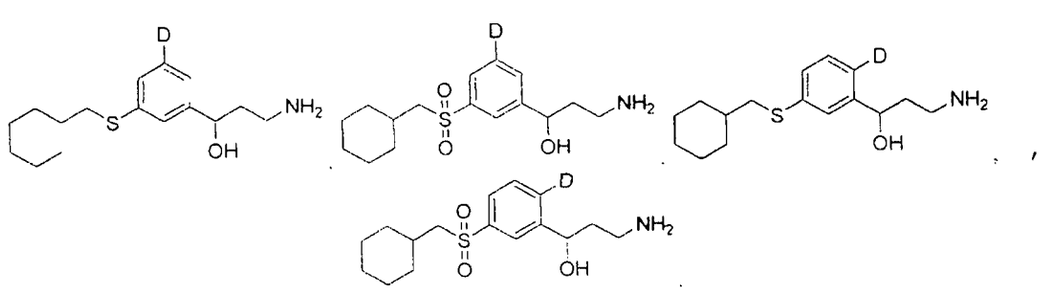
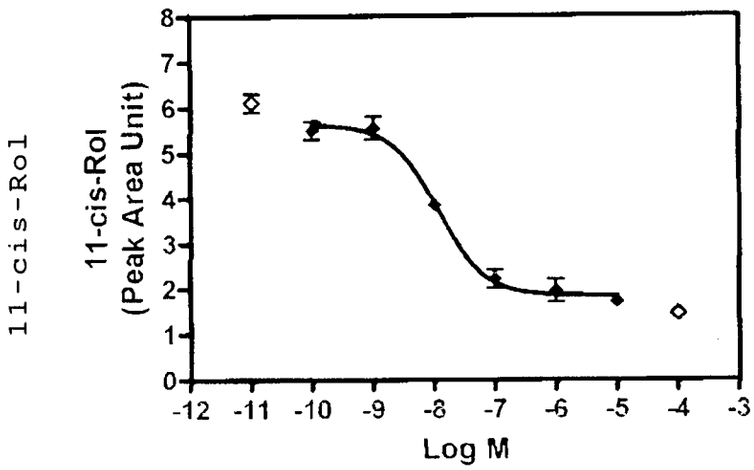


Figura 1

Ejemplo 5 en la prueba de isomerasa

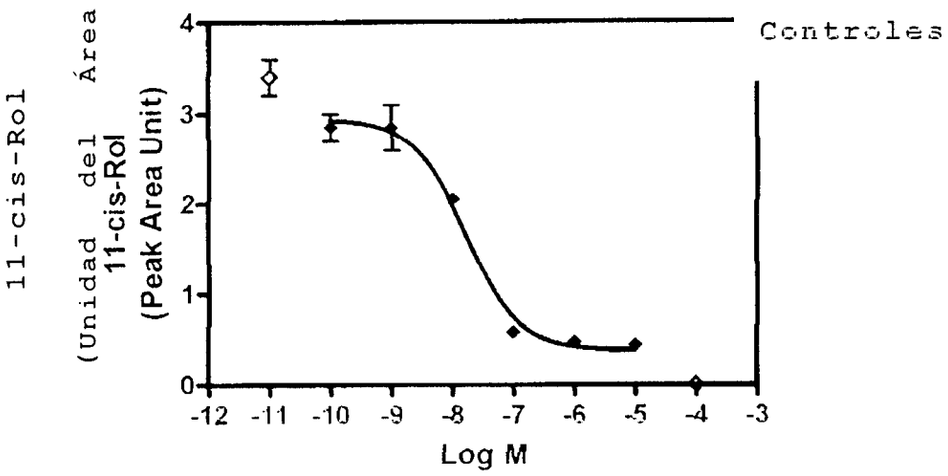
Controles



5

Figura 2

Ejemplo 11 en la prueba de

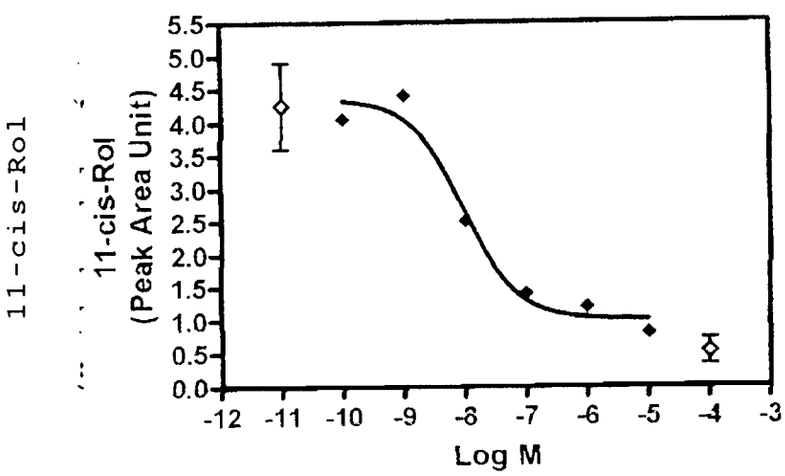


519

Figura 3

Ejemplo 14 en la prueba de

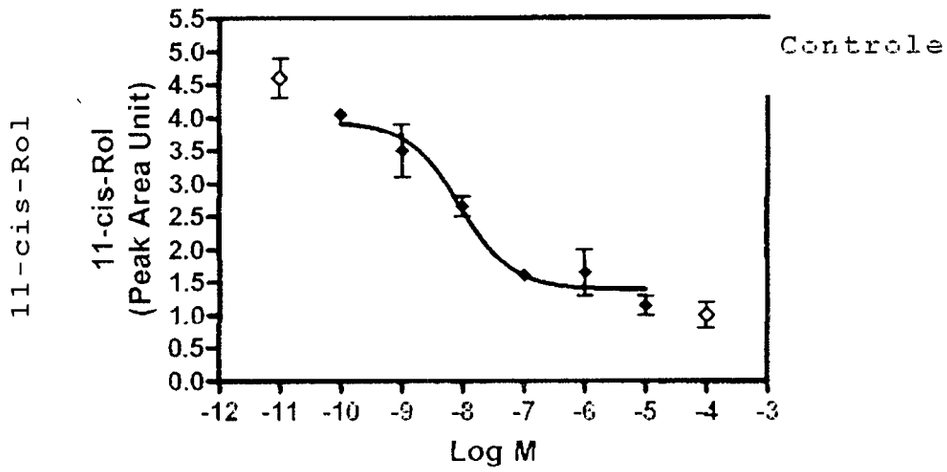
Controle



520

Figura 4

Ejemplo 17 en la prueba de



521

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 March 2010 (11.03.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/028088 A3

(51) International Patent Classification:
C07C 323/32 (2006.01) *A61K 31/10* (2006.01)
C07C 317/32 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
C07C 311/37 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/055785

(22) International Filing Date:
2 September 2009 (02.09.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/094,841 5 September 2008 (05.09.2008) US
61/197,065 22 October 2008 (22.10.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ACUCELA, INC.** [US/US]; 21720 23rd Drive SE, Suite 120, Bothell, Washington 98021 (US).

(72) Inventors; and
(71) Applicants : **SCOTT, Ian L.** [US/US]; 22906 111th Street Southeast, Monroe, Washington 98272 (US). **KUKSA, Vladimir Aleksandrovich** [RU/US]; 16618 Juanita Dr., NE, Apt. 201B, Kenmore, Washington 98028 (US). **KUBOTA, Ryo** [JP/US]; 5716 NE 56th Street, Seattle, Washington 98105 (US).

(74) Agents: **WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI** et al.; 650 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304 (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, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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.

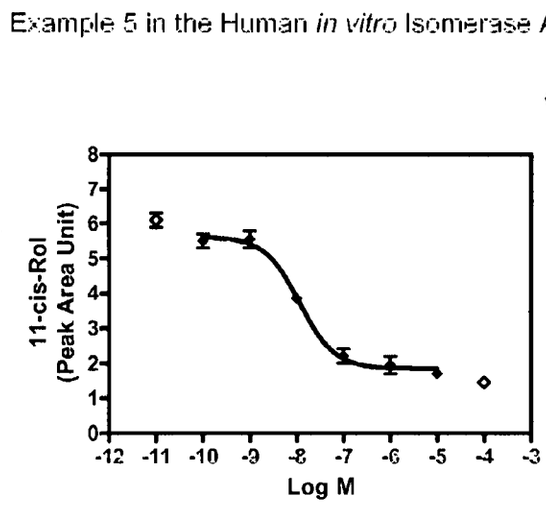
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*

[Continued on next page]

(54) Title: SULFUR-LINKED COMPOUNDS FOR TREATING OPHTHALMIC DISEASES AND DISORDERS

Figure 1



(57) Abstract: Provided are sulphur-linked 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 2010/028088 A3

526

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) **Date of publication of the international search report:**
17 June 2010

523

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 10 February 2011 (10.02.2011)	
Applicant's or agent's file reference 35218721.601	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2009/055785	International filing date *(day/month/year)* 02 September 2009 (02.09.2009)

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
HONG, Feng 10042 Main Street, Apt. 301 Bellevue, Washington 98004 United States of America	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 should be added to the record as inventor only.

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 70 80	Authorized officer Mafla Sergio e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/ERDESOIP0

524

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
09 March 2011 (09.03.2011)

Applicant's or agent's file reference
35218721.601

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2009/055785

International filing date *(day/month/year)*
02 September 2009 (02.09.2009)

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
SCOTT, Ian, L.
KUKSA, Vladimir, Aleksandrovich
KUBOTA, Ryo
HONG, Feng

State of Nationality | State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address
☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:
The persons identified in Box 2 are now recorded as applicants for the United States of America only and inventors for all designated States.

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 70 80

Authorized officer
Zoltanski Andrzej
e-mail pt11.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (January 2009) 1/ESFZ1V3T0

525

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-041809- -00000-0000

Fecha: 2011-04-05 15:12:50 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEVII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 525

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO I**

- ☐ 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.	11 041809
	Solicitud internacional	PCT/US2009/55785
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 08238

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a los dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

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.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 MAYO 2011.
adpa11