



Organización y
Digitalización CSA Ltda

CF
1/2
OK
PCT



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT

09-56803

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : "COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR ESFINGOSINA -1- FOSFATO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/50

71. SOLICITANTE ABBOTT LABORATORIES

DOMICILIO: ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 2 JUN 2009

(FORMA P 10).

Copia, no para Ejecutar
Por 21-07-2009



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-056803-00000-0000

Fecha: 2009-06-02 16:21:33

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 227

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **ABBOTT LABORATORIES**

Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Abbot Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: WALLACE, Grier A.; BREINLINGER, Eric C.; CUSACK, Kevin P.; FIX-STENZEL, Shannon R.; GORDON, Thomas D.; HOBSON, Adrian D.; HAYES, Martin E.; ANSELL, Graham K. y GRONGSAARD, Pintipa

Dirección: 204 Chace Hill Road, Sterling, MA 01564; 54 Hanson Road, Charlton, MA 01507; 115 Jennifer Drive, Holden, MA 01520; 7A Grafton Street, Shrewsbury, MA 01545; 6 Rainbow Drive, Medway, MA 01473; 25 Holman Street, Shrewsbury, MA 01545; 200 Market Street – Unit 3114, Lowell, MA 01852; 7 Amarylly Drive, Milbury, MA 01527; 40 Yorkshire Terrace, Apt. #2, Shrewsbury, MA 01545.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ **PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2007/026263Fecha: 21/12/2007Publicación Internacional No. WO 2008/079382 A1Fecha: 03/07/2008

⑥

Título (54) "COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ESFINGOSINA - 1- FOSFATO"

⑦

Clasificación Internacional (51) A01N 43/50

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

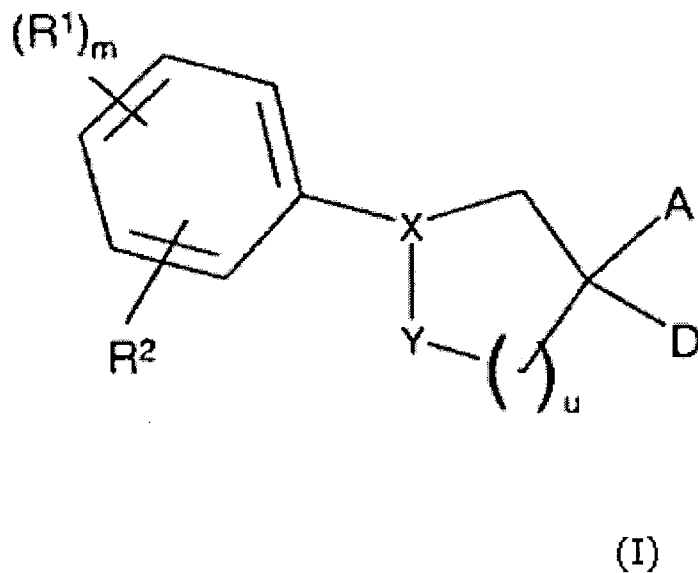
US
US21/12/2006
21/12/200660/876,288
60/876,318

⑨

Comprobante de Pago No. 09-38,599**Fecha:** Mayo 26 de 2009

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
☒ Documento de Representación Legal.
☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☐ Declaraciones
☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
☒ Arte Final 12X12.
☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *Alicia Llorede*

C.C. 39.690.713 Usaqué T.P. 53.215



No. 09-056803- -00000-0000

Fecha: 2009-06-02 16:21:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 227

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,599
FECHA : MAYO 26 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79463602	26/05/2009	28,055,400.00

***** CONCEPTO *****

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

UN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

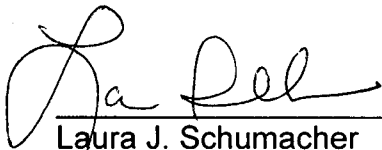
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

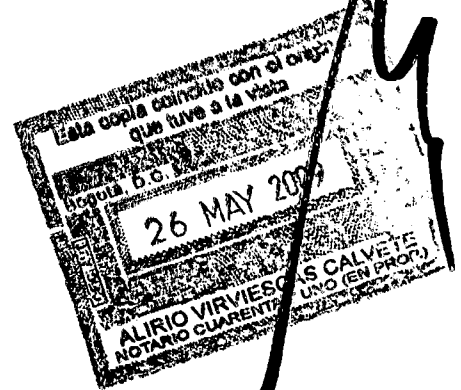
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General
Counsel



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
Laura J. Schumacher, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Illinois, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Abbott Park, Condado de Lake
Estado de Illinois, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Illinois, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Chicago
Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

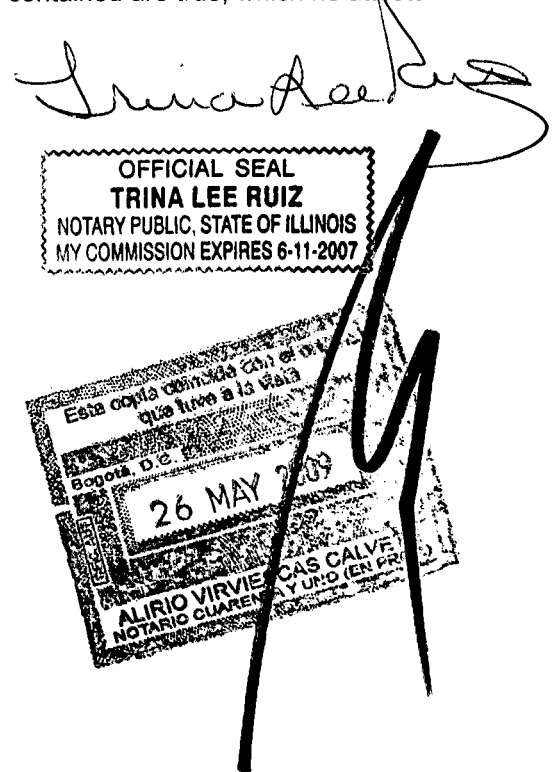
Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this 12th day of July, 2004,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Vice President
Secretary and Deputy
General Counsel of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of Illinois, United
States of America, domiciled at the City of Abbott Park
County of Lake
State of Illinois, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Illinois,
United States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company,

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by TRINA LEE RUIZ
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Springfield, Illinois
6. JULY 20, 2004
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. S04VB11001
9. Seal/Stamp:
10. Signature:

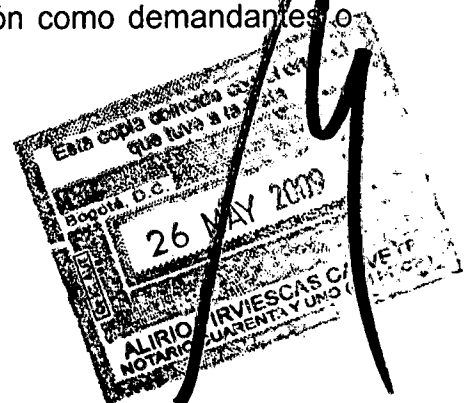


JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-05-16-324
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses, y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o



demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

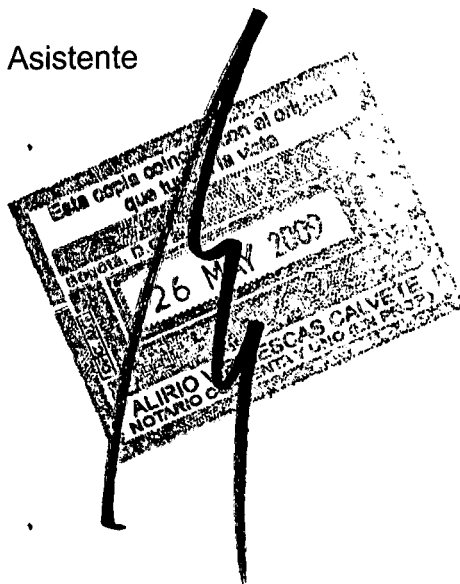
Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de julio de 2004

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher

Vicepresidente, Secretaria y Asesor Legal General Asistente



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América)

Estado de) ss:

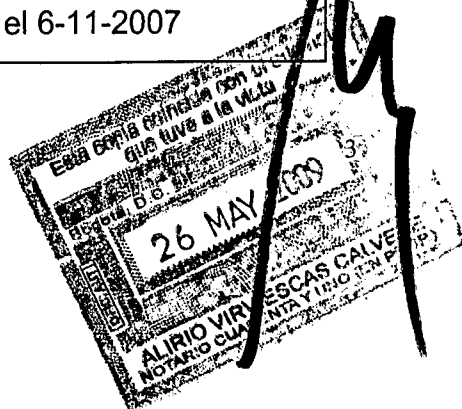
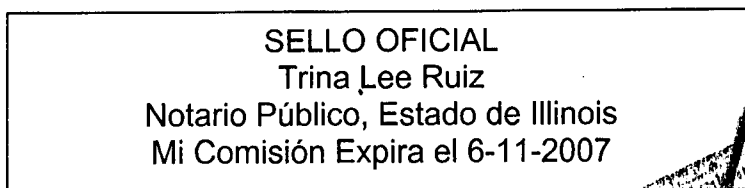
Condado de)

En este día 12 de julio de 2004, compareció Laura J. Schumacher, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que ella es, Vicepresidenta, Secretaria y Asesora de ABBOTT LABORATORIES, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de Abbott Park, Condado de Lake, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social conforme a las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Chicago, Estado de Illinois, con fecha 12 de septiembre de 2003, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

(firma: ilegible)

Notario Público



Estado de Illinois
Secretario de Estado
Springfield, Illinois

Apostilla

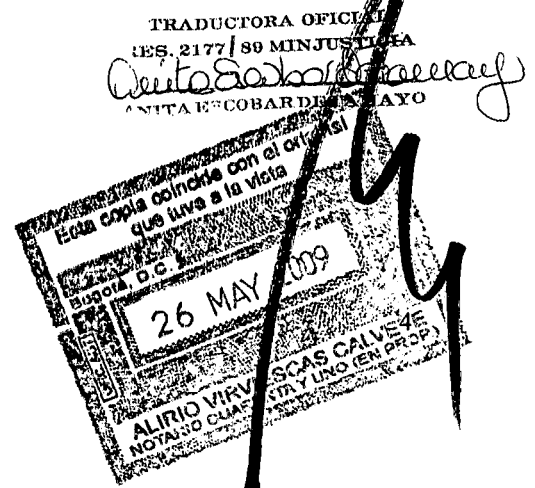
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
3. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Springfield, Illinois
6. el día 20 de julio de 2004
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. S04VB11001
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)
- Sello del Estado de Illinois
- Jesse White
- Secretario de Estado
- Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 16 de mayo de 2008, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. S.A.

ABOGADOS

CALLE 72 No. 5-83 5o. PISO

APARTADO AEREO 12304

PBX. 326 4270 - 606 9700

TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704

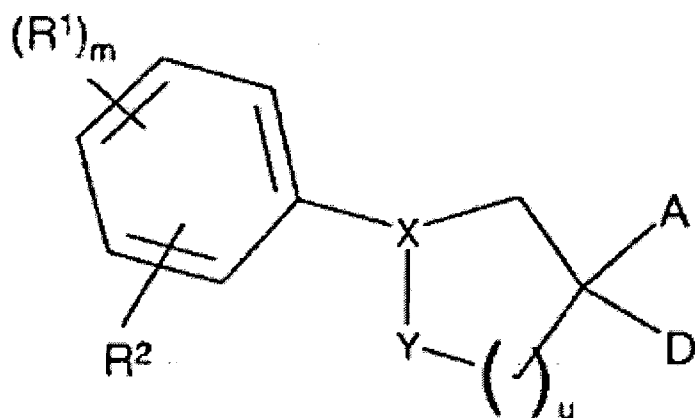
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ABBOTT LABORATORIES

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No.PCT/US2007/026263

ARTE FINAL (1)



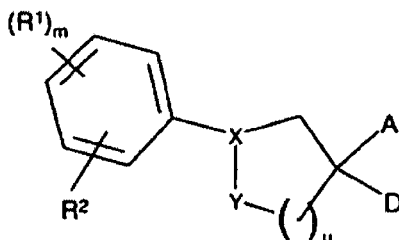
(I)

(21) No. De solicitud:				(51) Int Cl:		A01N 43/50			
(22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)		ABBOTT LABORATORIES			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País	(72) Inventor(es)		
		60/876,288		21/12/06		US	WALLACE, Grier A.; BREINLINGER, Eric C.; CUSACK, Kevin P.; FIX-STENZEL, Shannon R.; GORDON, Thomas D.; HOBSON, Adrian D.; HAYES, Martin E.; ANSELL, Graham K. y GRONGSAARD, Pintipa		
		60/876,318		21/12/06		US			
				(74) Apoderado:		ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:						21/07/09	(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT							Fecha:	03/07/08
	Fecha de presentación de la solicitud:						21/12/07	N° publicación:	WO 2008/079382 A1
	No. de solicitud PCT/US2007/026263								
(54) Titulo:									
"COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ESFINGOSINA -1- FOSFATO"									

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

D es H, N(R⁵)₂ u OR⁶;

X es CH, C(CH₃) o N;

Y es CH₂, O, S o NR³; en donde R³ es hidrógeno, o alquil (C₁-C₁₀) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(O)-OCH₃, -C(OH)(CH₃)₂, -O(CH₂)_n-COOH, -, -C(O)-NR⁶, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-O-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(R⁷) opcionalmente sustituido, -CH=CH-P(=O)(OR⁷)(OR⁷), C(O)-NHCH₃, CN, COOR⁶ o -R⁴-COOH, en donde R⁴ es alquileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquenileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquinileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, cicloalquil (C₃-C₂₀), o azetidil opcionalmente sustituido;

R¹ y R² son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, halógeno, alquil (C₁-C₂₀), alcoxi (C₁-C₂₀), alquil sustituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alcoxi sustituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alquenil (C₂-C₂₀), alquenil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, alquinil (C₂-C₂₀), alquinil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, aril, alquil (C₁-C₂₀) sustituido con aril, alquil (C₂-C₂₀) sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizil;

en donde tales grupos R¹ y R² pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C₁-C₂₀), CF₃, halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₂₀), OCF₃, y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR⁸;



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 02/06/09

(51) Clasificación Internacional: A01N 43/50

(71) Solicitante(s): **ABBOTT LABORATORIES**

(72) Inventor(es) WALLACE, Grier A.; BREINLINGER, Eric C.; CUSACK, Kevin P.; FIX-STENZEL, Shannon R.; GORDON, Thomas D.; HOBSON, Adrian D.; HAYES, Martin E.; ANSELL, Graham K. y GRONGSAARD, Pintipa.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/876,288	21/12/06	US
	60/876,318	21/12/06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21/07/09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 21/12/07

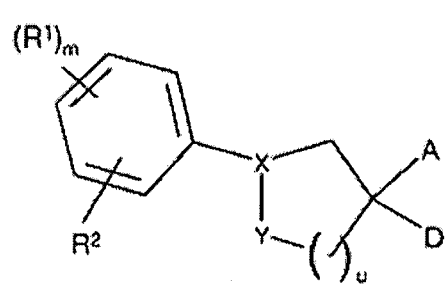
No. de solicitud **PCT/US2007/026263**

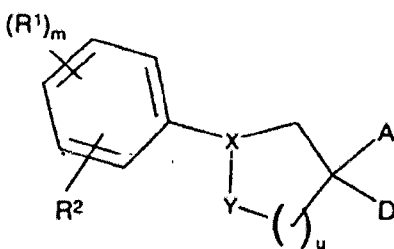
(87) Publicación internacional

Fecha: 03/07/08

No. publicación: **WO 2008/079382 A1**

(54) Título: **"COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ESFINGOSINA -1- FOSFATO"**

 INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO		PATENTE DE INVENCION <u> </u> PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD <u> </u> DISEÑO INDUSTRIAL <u> </u>	
(21) No. De solicitud: (22) Fecha de solicitud: 02/06/09		 (I)	
(51) Clasificación Internacional: A01N 43/50			
(71) Solicitante(s): ABBOTT LABORATORIES			
(72) Inventor(es): WALLACE, Grier A.; BREINLINGER, Eric C.; CUSACK, Kevin P.; FIX-STENZEL, Shannon R.; GORDON, Thomas D.; HOBSON, Adrian D.; HAYES, Martin E.; ANSELL, Graham K. y GRONGSAARD, Pintipa.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/876,288	21-12-06	US
	60/876,318	21-12-06	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21/07/09		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 03/07/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 21/12/07		No. Publicación : WO 2008/079382 A1	
No. de solicitud PCT/US2007/026263			
(54) Título: "COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ESFINGOSINA -1- FOSFATO"			
(57) Resumen:			
Reivindicación número 1:			
Un compuesto de la Fórmula I			



Fórmula I

en donde

D es H, N(R⁵)₂ u OR⁶;

X es CH, C(CH₃) o N;

Y es CH₂, O, S o NR³; en donde R³ es hidrógeno, o alquil (C₁-C₁₀) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(O)-OCH₃, -C(OH)(CH₃)₂, -O(CH₂)_n-COOH, -, -C(O)-NR⁶, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-O-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente sustituido, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(R⁷) opcionalmente sustituido, -CH=CH-P(=O)(OR⁷)(OR⁷), C(O)-NHCH₃, CN, COOR⁶ o R⁴-COOH, en donde R⁴ es alquileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquenileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquinileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, cicloalquil (C₃-C₂₀), o azetidil opcionalmente sustituido;

R¹ y R² son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, halógeno, alquil (C₁-C₂₀), alcoxi (C₁-C₂₀), alquil sustituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alcoxi sustituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alquenil (C₂-C₂₀), alquenil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, alquinil (C₂-C₂₀), alquinil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, aril, alquil (C₁-C₂₀) sustituido con aril, alquil (C₂-C₂₀) sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizil;

en donde tales grupos R¹ y R² pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C₁-C₂₀), CF₃, halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₂₀), OCF₃, y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR⁸;

en donde R⁸ es hidrógeno o el grupo alquil (C₁-C₂₀);

en donde uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R¹ y R² son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

cada R⁵ es independientemente H, alquil (C₁-C₃) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con -C(O)-O-alquil(C₁-C₃);

cada R⁶ es independientemente H o alquil (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

cada R⁷ es independientemente H, alquil (C₁-C₂) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;

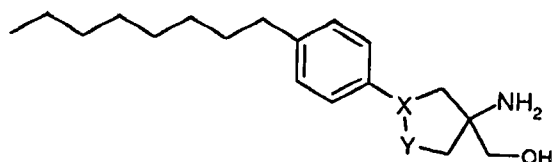
m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

siempre que A y D no sean ambos H al mismo tiempo; y siempre que el compuesto no sea



en donde X es CH o N;

Y es CH₂, NH, N(CH₃), S o O.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8568.WO.O1	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 07/26263	International filing date (<i>day/month/year</i>) 21 December 2007 (21.12.2007)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 21 December 2006 (21.12.2006)
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/26263

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/50; A61K 31/415 (2008.01) USPC - 514/391 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC - 514/391 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 514/415; 514/487; 514/557 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO-WEST - PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB keywords: cyclopentyl)methanol, 1-amino, composition, carrier, rheumatoid arthritis, phenyl)cyclopentyl)-methanol, S1P, cyclopentyl, lupus, CNS, multiple sclerosis, 3-phenylcyclohexyl, 3-phenylcyclopentyl, treat. INTERNET search - Google - same as for USPTO-WEST.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1993/10092 A1 (CAPRATHE et al.) 27 May 1993 (27.05.1993) Abstract; pg 1, ln 5-16; pg 3, ln 5 to pg 4, ln 37; pg 5, ln 5-22; pg 27, ln 30 to pg 28, ln 13; pg 30, ln 7 to pg 32, ln 6; pg 35, ln 36 to pg 36, ln 31; Claims 9-10	1-2, 7, 9, 13-14, 16 and 18-19
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 February 2008 (19.02.2008)		Date of mailing of the international search report 08 MAY 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 July 2008 (03.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/079382 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/50 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)

(74) Agent: O'BRIEN, Gayle; Abbott Bioresarch Center, 100
Research Drive, Worcester, Massachusetts 01605-4314,
(US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/026263

(22) International Filing Date:
21 December 2007 (21.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/876,288 21 December 2006 (21.12.2006) US
60/876,318 21 December 2006 (21.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ABBOTT
LABORATORIES [US/US]; 100 Abbott Park Road, Ab-
bott Park, IL 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WALLACE,
Grier A. [US/US]; 204 Chace Hill Road, Sterling, US
01564 (US). BREINLINGER, Eric C. [US/US]; 54
Hanson Road, Charlton, MA 01507 (US). CUSACK,
Kevin P. [US/US]; 115 Jennifer Drive, Holden, MA
01520 (US). FIX-STENZEL, Shannon R. [US/US]; 7A
Grafton Street, Shrewsbury, MA 01545 (US). GORDON,
Thomas D. [US/US]; 6 Rainbow Drive, Medway, MA
01473 (US). HOBSON, Adrian D. [GB/US]; 25 Holman
Street, Shrewsbury, MA 01545 (US). HAYES, Martin
E. [US/US]; 200 Market Street - Unit 3114, Lowell, US
01852 (US). ANSELL, Graham K. [GB/US]; 7 Amaryllis
Drive, Milbury, MA 01527 (US). GRONGSAARD, Pin-
tipaa [US/US]; 40 Yorkshire Terrace, Apt. #2, Shrewsbury,
MA 01545 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments



WO 2008/079382 A1

(54) Title: SPHINGOSINE-1 -PHOSPHATE RECEPTOR AGONIST AND ANTAGONIST COMPOUNDS

(57) Abstract: The present invention is directed to novel, potent, and selective agents, which are agonists or antagonists of the one or more of the individual receptors of the S1P receptor family. The compounds of the invention are useful as therapeutics for treating medical conditions associated with agonism or antagonism of the individual receptors of the S1P receptor family.

COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
ESFINGOSINA -1- FOSFATO

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La presente invención está dirigida a agentes novedosos, potentes, y selectivos, los cuales son agonistas o antagonistas de la uno o más de los receptores individuales de la familia de receptores de la E1P. Los compuestos de la invención son útiles como terapéuticos para tratar las

condiciones médicas asociadas con agonismo o antagonismo de los receptores individuales de la familia de receptores de la E1P.

10

15

20

25

30

35

COMPUESTOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR

ESFINGOSINA -1- FOSFATO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos con número de serie 60/876,288 presentada el 21 de diciembre de 2006 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos con número de serie 60/876,318 presentada el 21 de diciembre de 2006, cuyos contenidos son incorporados en esta.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La esfingosina - 1 - fosfato (E1P) es parte de la ruta biosintética de la esfingomielina y se sabe que afecta múltiples procesos biológicos. La E1P es formada a través de la fosforilación de la esfingosina por medio de las

15 esfingosina cinasas (SK1 y SK2) y es degradada a través de la escisión por medio de la esfingosina liasa para formar palmitaldehído y fosfoetanolamina o a través de la defosforilación por medio de fosfolípido fosfatasas. Esta presente en altos niveles (~ 500 nM) en el suero, y se encuentra en la mayoría de los tejidos. Puede ser sintetizada en una amplia variedad de

20 células en respuesta a varios estímulos, los cuales incluyen citoquinas, factores de crecimiento, y ligandos de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Los GPCRs que se unen a la E1P (actualmente conocidos como los receptores E1P E1P₁₋₅), se acoplan a través de rutas sensibles a la toxina de la tos ferina (Gi) al igual que las rutas insensibles a la toxina de la

25 tos ferina para estimular una variedad de procesos. Los receptores individuales de la familia de la E1P son específicos tanto para tejidos como para respuesta y son, por lo tanto, atractivos como objetivos terapéuticos.

La E1P evoca muchas respuestas de células y tejidos. En particular, se ha demostrado que la E1P es un agonista en todos los cinco GPCRs,

30 E1P₁ (Edg-1), E1P₂ (Edg-5), E1P₃ (Edg-3), E1P₄ (Edg-6) y E1P₅ (Edg-8). La acción de la E1P en los receptores de E1P se ha vinculado a la resistencia a la apoptosis, cambios en la morfología celular, migración celular, crecimiento, diferenciación, división celular, angiogénesis y modulación del sistema inmune por medio de alteraciones de la circulación de linfocitos. Por

35 lo tanto, los receptores de la E1P son objetivos para la terapia de, por ejemplo, enfermedades neoplásicas, trastornos autoinmunes y rechazo de tejidos en el trasplante. Estos receptores también comparten 50 – 55% de

identidad de los aminoácidos con otros tres receptores de lisofosfolípidos, LPA1, LPA2, y LPA3 del ácido lisofosfatídico (LPA) estructuralmente relacionado.

Los GPCRs son excelentes objetivos de medicamentos con
 5 numerosos ejemplos de medicamentos comercializados a través de
 múltiples áreas de enfermedades. Los GPCRs son receptores de la
 superficie celular que se unen a hormonas en la superficie extracelular de la
 célula y transducen una señal a través de la membrana celular al interior de
 la célula. La señal interna es amplificada a través de la interacción con
 10 proteínas G las cuales a su vez interactúan con diversas rutas mensajeras
 secundarias. Esta ruta de transducción es manifestada en respuestas
 celulares descendentes que incluyen cambios citoesqueléticos, motilidad
 celular, proliferación, apoptosis, secreción y regulación de expresión de
 proteínas, para nombrar unas pocas. Los receptores de la E1P son buenos
 15 objetivos para medicamentos porque los receptores individuales son
 expresados en diferentes tejidos y señalizan a través de diferentes rutas,
 haciendo que los receptores individuales sean específicos tanto para tejidos
 como para respuesta. La especificidad por el tejido de los receptores de la
 E1P es deseable debido a que el desarrollo de un agonista o antagonista
 20 selectivo para un receptor localiza la respuesta celular para los tejidos que
 contienen ese receptor, limitando los defectos colaterales indeseados. La
 especificidad por la respuesta de los receptores de la E1P también es de
 importancia porque toma en consideración el desarrollo de agonistas o
 antagonistas que inician o suprimen ciertas respuestas celulares sin afectar
 25 otras respuestas. Por ejemplo, la especificidad por la respuesta de los
 receptores de la E1P podría tener en cuenta un mimético de la E1P que
 inicia la agregación de plaquetas sin afectar la morfología celular.

Las implicaciones fisiológicas de estimular receptores individuales de
 la E1P son en gran medida desconocidas, debido en parte a una falta de
 30 ligandos selectivos del tipo de receptor. El aislamiento y la caracterización
 de los análogos de la E1P que tienen potente actividad agonista o
 antagonista por los receptores de la E1P han sido limitadas.

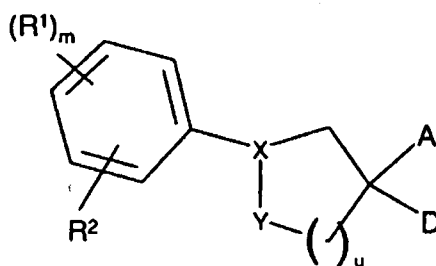
La E1P₁, por ejemplo, es ampliamente expresada, y la eliminación
 ocasiona la mortalidad embrionaria debido a la gran ruptura de vasos. Los
 35 experimentos de transferencia de células adoptivas empleando linfocitos
 provenientes de ratones en los que se ha eliminado la E1P₁ han demostrado
 que los linfocitos deficientes de E1P₁ se secuestran a órganos linfáticos

secundarios. En cambio, las células T que sobreexpresan la E1P₁ se dividen preferencialmente en el compartimiento sanguíneo más que en los órganos linfáticos secundarios. Estos experimentos proporcionan evidencia de que la E1P₁ es el principal receptor de esfingosina involucrado en el regreso y la
5 circulación de linfocitos hacia compartimientos linfoides secundarios.

Actualmente, hay una necesidad de agentes novedosos, potentes, y selectivos, que sean agonistas o antagonistas de los receptores individuales de la familia de receptores de la E1P para tratar necesidades médicas insatisfechas asociadas con agonismo o antagonismo de los receptores
10 individuales de la familia de receptores de la E1P.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

D es H, N(R⁵)₂ u OR⁶;

X es CH, C(CH₃) o N;

Y es CH₂, O, S o NR³; en donde R³ es hidrógeno, o alquil (C₁-C₁₀)
20 recto o ramificado;

A es H, hidroxilo, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(O)-OCH₃, -C(OH)(CH₃)₂, -O(CH₂)_t-COOH, -, -C(O)-NR⁶, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente substituido, -(CH₂)_n-O-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente substituido, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(R⁷) opcionalmente substituido, -CH=CH-P(=O)(OR⁷)(OR⁷),
25 C(O)-NHCH₃, CN, COOR⁶ o -R⁴-COOH, en donde R⁴ es alquileo (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquencileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquencileno (C₁-C₂₀) recto o ramificado, cicloalquil (C₃-C₂₀), o azetidínil opcionalmente substituido;

R¹ y R² son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo
30 que consiste de hidrógeno, CF₃, halógeno, alquil (C₁-C₂₀), alcoxi (C₁-C₂₀), alquil substituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alcoxi substituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alquencil (C₂-C₂₀), alquencil (C₂-C₂₀) substituido con aril, alquencil (C₂-

C₂₀), alquinil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, aril, alquil (C₁-C₂₀) sustituido con aril, alquil (C₂-C₂₀) sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizinil;

5 en donde tales grupos R¹ y R² pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C₁-C₂₀), CF₃, halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₂₀), OCF₃, y CN;

10 en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR⁸;

en donde R⁸ es hidrógeno o el grupo alquil (C₁-C₂₀);

en donde uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenal, y alquinil en R¹ y R² son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

15 cada R⁵ es independientemente H, alquil (C₁-C₃) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con -C(O)-O-alquil(C₁-C₃);

cada R⁶ es independientemente H o alquil (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

20 cada R⁷ es independientemente H, alquil (C₁-C₂) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;

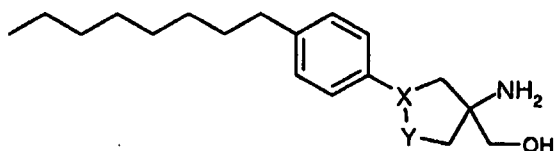
m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

25 siempre que A y D no sean ambos H al mismo tiempo; y siempre que el compuesto no sea



en donde X es CH o N;

Y es CH₂, NH, N(CH₃), S o O.

30 En una segunda realización la invención proporciona compuestos de la anterior realización en donde

A es H, -C(O)-OCH₃, -C(O)-NR⁶, CN, C(O)-NHCH₃, COOR⁶, -R⁴-COOH, o azetidil opcionalmente sustituido,

en donde R^4 es alquileo (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquilenilo (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquinileno (C_1-C_{20}) recto o ramificado;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), alquil
 5 substituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi substituido con cicloalquil (C_3-C_{10}), alquenil (C_2-C_{10}), alquenil (C_2-C_{10}) substituido con aril, alquinil (C_2-C_{10}), alquinil (C_2-C_{10}) substituido con aril, alquil (C_1-C_{10}) substituido con aril, alquil (C_1-C_{10}) substituido con heteroaril, alcoxi (C_1-C_{10}) substituido con aril, alcoxi (C_1-C_{10}) substituido con heteroaril, aril substituido con alquil (C_1-C_{10}),
 10 arilalquil y arilalquil substituido con aril;

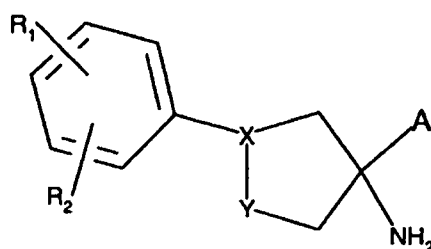
en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con alquil (C_1-C_{10}), halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{10}), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de
 15 peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{10});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^1 y R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno.

20 En una tercera realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde el compuesto es una Fórmula de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

25

e isómeros, estereoisómeros, ésteres, profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde;

X es CH;

Y es CH_2 u O;

30 A es $-C(O)-OCH_3$, $-COOH$, $-R^4-COOH$, $-C(O)-NHCH_3$, o azetidil opcionalmente substituido;

en donde R^4 es alquileo (C_1-C_{10}) recto o ramificado, alquilenilo (C_1-C_{10}) recto o ramificado, o alquinileno (C_1-C_{10}) recto o ramificado;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), alquil
 5 substituido con cicloalquil (C_3-C_{10}), alcoxi substituido con cicloalquil (C_3-C_{10}), alquenal (C_2-C_{10}), alquenal (C_2-C_{10}) substituido con aril, alquinil (C_2-C_{10}), alquinil (C_2-C_{10}) substituido con aril, alquil (C_1-C_{10}) substituido con aril, alquil (C_1-C_{10}) substituido con heteroaril, alcoxi (C_1-C_{10}) substituido con aril, alcoxi (C_1-C_{10}) substituido con heteroaril, aril substituido con alquil (C_1-C_{10}),
 10 arilalquil y arilalquil substituido con aril;

en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con alquil (C_1-C_{10}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{10}), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de
 15 peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{10});

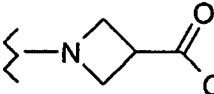
en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno;

en donde los grupos alquil, alquenal, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno; y

20 n es 1 o 2.

En una cuarta realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde

Y es CH_2 ;

A es $-CH_2-COOH$, $COOH$ o ;

25 R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquil (C_1-C_{10}), alquenal (C_2-C_{10}), alquinil (C_2-C_{10}) y alquil (C_1-C_{10}) substituido con aril;

en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con alquil (C_1-C_{10}), halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{10}), o CN;

30 en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido; en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno.

En una quinta realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde

35 X es CH ;

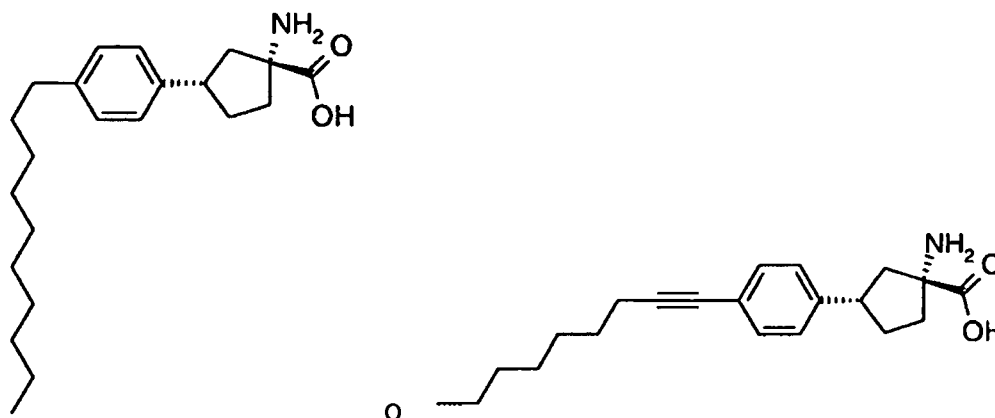
Y es CH_2 ;

A es COOH ;

R^1 es alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alquenil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) o alquinil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$);

R^2 es H; y m es 1.

- 5 En una sexta realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con cualquiera de las anteriores realizaciones en donde el compuesto es



- En una séptima realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con la primera realización en donde

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ;

en donde R^3 es hidrógeno, o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$);

- A es H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^7)$ opcionalmente sustituido, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^7)$ opcionalmente sustituido, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O-P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^7)$ o CN;

- R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) recto o ramificado, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alquil sustituido con cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), alcoxi sustituido con cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), alquenil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), alquenil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) sustituido con aril, alquinil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), alquinil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y $-\text{O-indolizinil}$;

- 25 en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más substituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) recto o ramificado, halógeno, hidroxil, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$), OCF_3 , y CN;

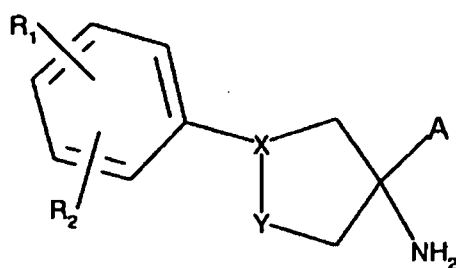
en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{10}); en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

R^6 es seleccionado, de forma independiente, a partir de H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido;

R^7 es seleccionado, de forma independiente, a partir de H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido; y u es 1 o 2.

En una octava realización, la invención proporciona compuestos de acuerdo con las realizaciones uno y siete en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula Ib:



Fórmula Ib

en donde;

X es CH o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ;

en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1-C_{20});

A es $-CH_2-OH$, $-CH_2-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido o $-CH_2-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_{20}), alcoxi (C_1-C_{20}), alquil substituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi substituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}) substituido con aril, alquinil (C_2-C_{20}), alquinil (C_2-C_{20}) substituido con aril, aril, alquil substituido con aril, alquil substituido con heteroaril, alcoxi substituido con aril, alcoxi substituido con heteroaril, aril substituido con alquil, arilalquil y arilalquil substituido con aril;

en donde tales grupos R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con alquil (C_1-C_{20}), halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{20}), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de

peróxido, azufre o NR^8 ; en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$);
y

en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno.

5 En una novena realización, la invención proporciona compuestos de cualquiera de las realizaciones uno, siete y ocho en donde

X es CH ;

Y es CH_2 ;

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-P(=O)(OR}^7\text{)(OR}^7\text{)}$ opcionalmente substituido
10 o $-(\text{CH}_2)_n\text{-P(=O)(OR}^7\text{)(OR}^7\text{)}$ opcionalmente substituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) recto o ramificado, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) substituido con aril, alquil substituido con heteroaril, alcoxi substituido con aril, alcoxi substituido con heteroaril, aril substituido con
15 alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), arilalquil, arilalquil substituido con aril, arilalquil substituido con arilalquil, CN y $-\text{O-indolizil}$;

en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), halógeno y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$);

20 en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido; en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y

en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

25 cada R^6 es seleccionado, de forma independiente, a partir de H o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$) opcionalmente substituido; y

u es 1 o 2.

En una décima realización, la invención proporciona compuestos de las realizaciones uno, siete, ocho y nueve en donde

30 A es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-P(=O)(OR}^7\text{)(OR}^7\text{)}$ opcionalmente substituido,

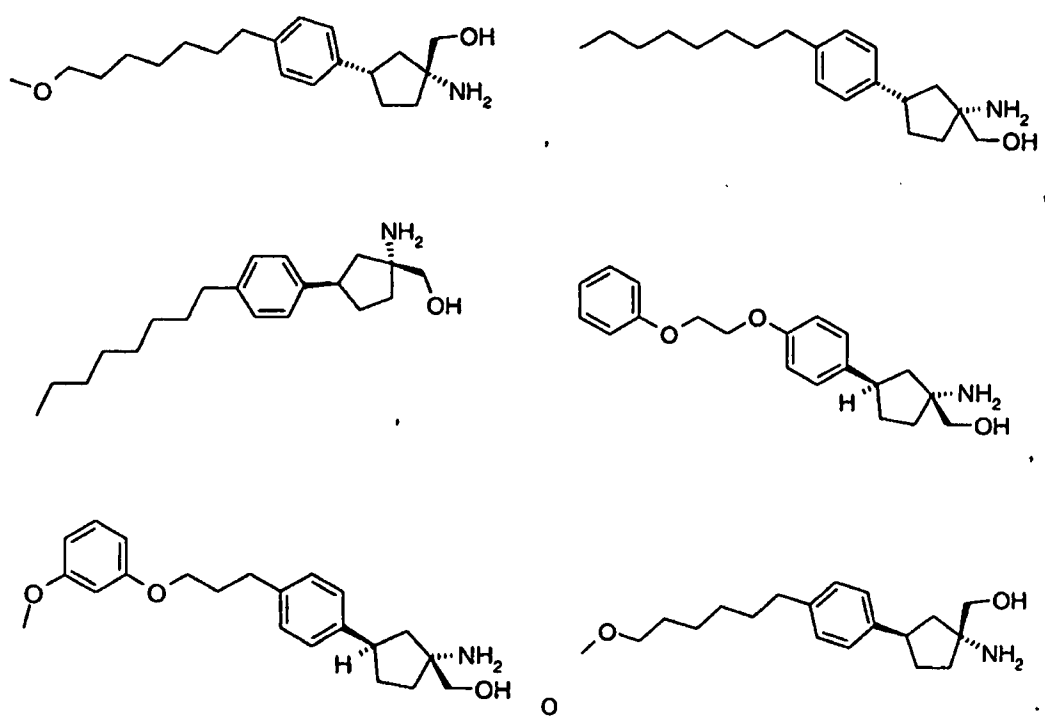
D es NH_2 ;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) opcionalmente substituido;

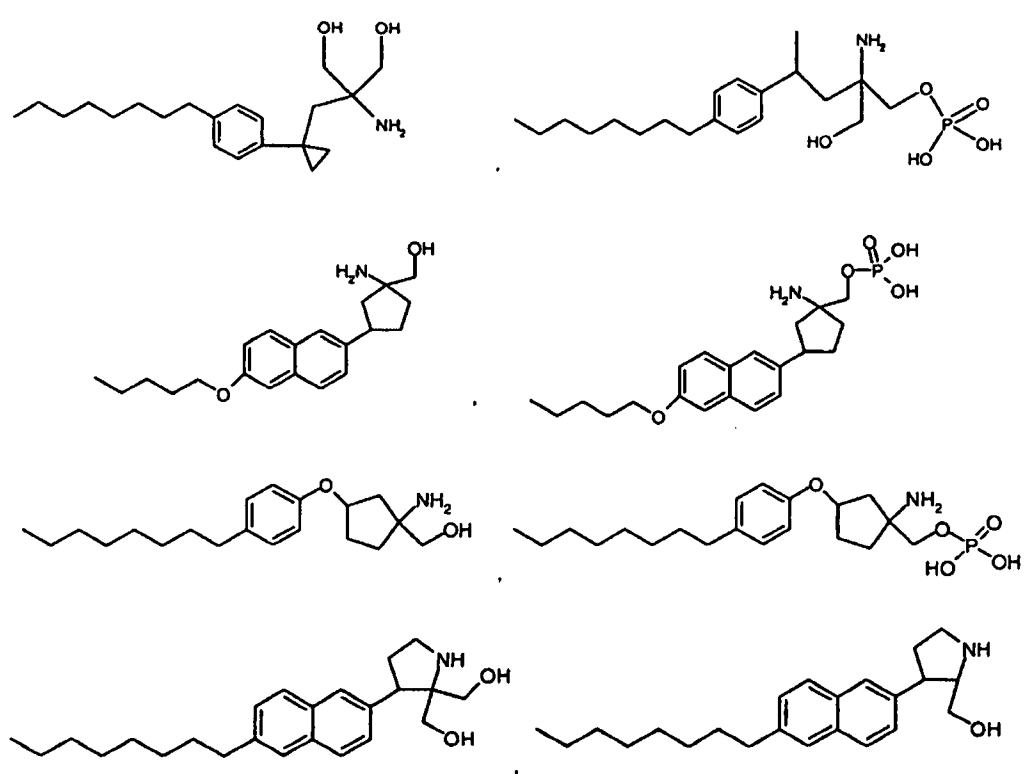
35 en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido;

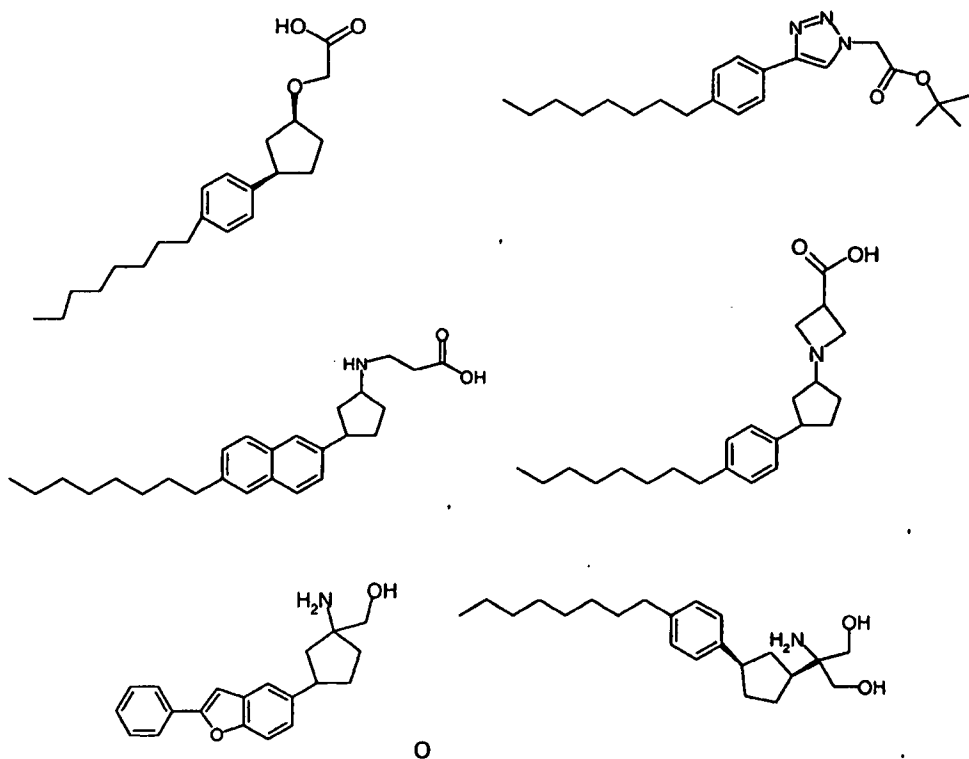
en donde uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno;
m es 1; y
u es 1.

En una undécima realización, la invención proporciona compuestos
5 de las realizaciones uno, siete, ocho, nueve y diez en donde el compuesto
es

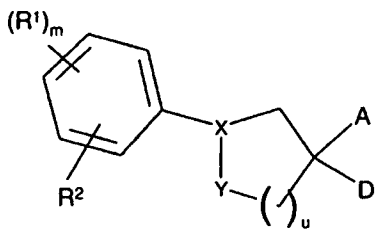


En una duodécima realización, la invención proporciona compuestos
10 de la Fórmula





En una decimotercera realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I

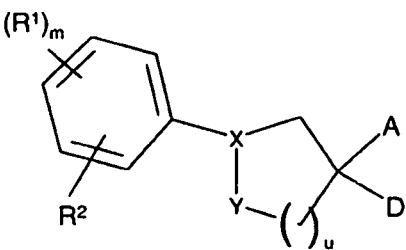


Fórmula I

en donde

- D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;
- X es CH, $C(CH_3)$ o N;
- Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1 - C_{10}) recto o ramificado;
- A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3 - C_{20}), o azetidil opcionalmente sustituido;
- R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1 - C_{20}), alcoxi (C_1 - C_{20}),

- alquil sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, alquinil (C_2-C_{20}), alquinil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizinil; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1-C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{20}), OCF_3 , y CN;
- 10 en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;
- en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{20});
- en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los
- 15 grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;
- cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1-C_3) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con $-C(O)-O$ -alquil(C_1-C_3);
- cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente
- 20 sustituido;
- cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1-C_2) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;
- m es 1 o 2;
- n es 1, 2 o 3;
- 25 t es 1, 2 o 3; y
- u es 0, 1 o 2; o
- o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
- 30 En una decimocuarta realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

- D es H, N(R⁵)₂ , o OR⁶;
- 5 X es CH, C(CH₃) o N;
- Y es CH₂, O, S o NR³; en donde R³ es hidrógeno, o alquil (C₁-C₁₀) recto o ramificado;
- A es H, hidroxil, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(O)-OCH₃, -C(OH)(CH₃)₂, -O(CH₂)_t-COOH,-, -C(O)-NR⁶, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente
- 10 substituido, -(CH₂)_n-O-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente substituido, -(CH₂)_n-P(=O)(OR⁷)(R⁷) opcionalmente substituido, -CH=CH-P(=O)(OR⁷)(OR⁷), C(O)-NHCH₃, CN, COOR⁶ o -R⁴-COOH, en donde R⁴ es alquilenil (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquilenil (C₁-C₂₀) recto o ramificado, alquilenil (C₁-C₂₀) recto o ramificado, cicloalquil (C₃-C₂₀), o azetidil opcionalmente
- 15 substituido;
- R¹ y R² son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF₃, halógeno, alquil (C₁-C₂₀), alcoxi (C₁-C₂₀), alquil substituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alcoxi substituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alquenal (C₂-C₂₀), alquenal (C₂-C₂₀) substituido con aril, alquenal (C₂-C₂₀), alquenal (C₂-C₂₀) substituido con aril, aril, alquil substituido con aril,
- 20 alquil substituido con heteroaril, alcoxi substituido con aril, alcoxi substituido con heteroaril, aril substituido con alquil, arilalquil, arilalquil substituido con aril, arilalquil substituido con arilalquil, CN y -O-indolizil; en donde tales grupos R¹ y R² pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más
- 25 substituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C₁-C₂₀), CF₃, halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₂₀), OCF₃, y CN;
- en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR⁸;
- 30 en donde R⁸ es hidrógeno o el grupo alquil (C₁-C₂₀);

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

5 cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1-C_3) opcionalmente substituido, o fenil opcionalmente substituido con $-C(O)-O$ -alquil(C_1-C_3);

cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido;

cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido o fenil opcionalmente substituido;

10 m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

15 o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una decimoquinta realización, la invención proporciona un método de la reivindicación 14 en donde el trastorno es artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn, asma, diabetes, dolor o psoriasis.

20 En una decimosexta realización, la invención proporciona un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I

en donde

25 D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;

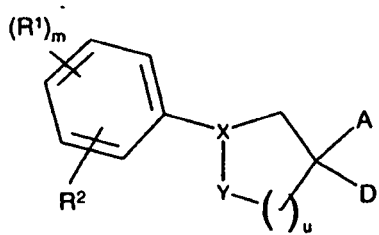
X es CH, $C(CH_3)$ o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1-C_{10}) recto o ramificado;

30 A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente substituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquilenil (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquenilenil (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquinilenil (C_1-C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3-C_{20}), o azetidinenil opcionalmente substituido;

35 R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1-C_{20}), alcoxi (C_1-C_{20}),

- alquil sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, alquinil (C_2-C_{20}), alquinil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido
- 5 con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizín; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1-C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{20}), OCF_3 , y CN;
- 10 en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;
- en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{20});
- en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los
- 15 grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;
- cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1-C_3) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con $-C(O)-O-$ alquil(C_1-C_3)-;
- cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente
- 20 sustituido;
- cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1-C_2) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;
- m es 1 o 2;
- n es 1, 2 o 3;
- 25 t es 1, 2 o 3; y
- u es 0, 1 o 2;
- o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
- En una decimoséptima realización, la invención proporciona un
- 30 método para tratar la esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de cualquiera de las anteriores realizaciones o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 En una decimooctava realización, la invención proporciona un fármaco empacado que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I



Fórmula I

en donde

- D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;
- 5 X es CH, $C(CH_3)$ o N;
- Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1 - C_{10}) recto o ramificado;
- A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente
- 10 substituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente substituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquilenil (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquilenil (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquilenil (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3 - C_{20}), o azetidil opcionalmente
- 15 substituido;
- R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1 - C_{20}), alcoxi (C_1 - C_{20}), alquil substituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alcoxi substituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alquenal (C_2 - C_{20}), alquenal (C_2 - C_{20}) substituido con aril, alquenal (C_2 - C_{20}), alquenal (C_2 - C_{20}) substituido con aril, aril, alquil substituido con aril, alquil substituido con heteroaril, alcoxi substituido con aril, alcoxi substituido con heteroaril, aril substituido con alquil, arilalquil, arilalquil substituido con aril, arilalquil substituido con arilalquil, CN y $-O$ -indolizil; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más
- 20 substituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1 - C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1 - C_{20}), OCF_3 , y CN;
- en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;
- 25 en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1 - C_{20});
- en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenal, y alquenal en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

cada R⁵ es independientemente H, alquil (C₁-C₃) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con -C(O)-O-alquil(C₁-C₃)-;

cada R⁶ es independientemente H o alquil (C₁-C₂) opcionalmente sustituido;

5 cada R⁷ es independientemente H, alquil (C₁-C₂) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;

 m es 1 o 2;

 n es 1, 2 o 3;

 t es 1, 2 o 3; y

10 u es 0, 1 o 2;

 o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos e instrucciones para su uso.

 En una decimonovena realización, la invención proporciona el
15 farmacéutico empacado de acuerdo con la realización dieciocho en donde el compuesto o compuestos están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva.

 En una vigésima realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 2



Fórmula 2

 En una vigésimo primera realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 3



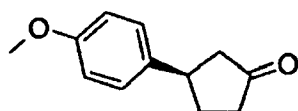
Fórmula 3

 En una vigésimo segunda realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 4



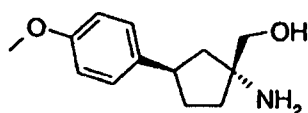
Fórmula 4

En una vigésimo tercera realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 5



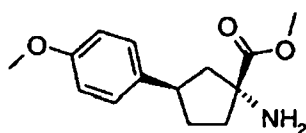
Fórmula 5

5 En una vigésimo cuarta realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 6



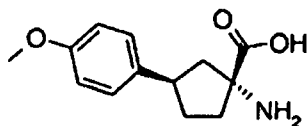
Fórmula 6

10 En una vigésimo quinta realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 7



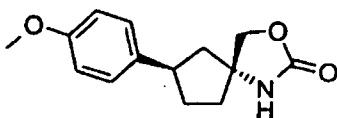
Fórmula 7

En una vigésimo sexta realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 8



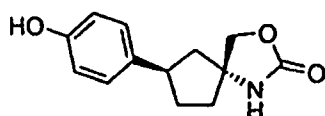
Fórmula 8

En una vigésimo séptima realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 9



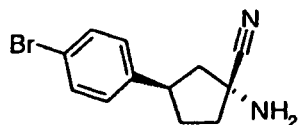
Fórmula 9

En una vigésimo octava realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 10



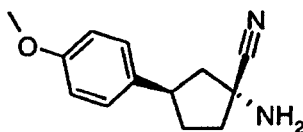
Fórmula 10

En una vigésimo novena realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 11



Fórmula 11

- 5 En una trigésima realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula 12



Fórmula 12

- En otra realización, R^1 o R^2 son independientemente flúor o cloro o alquil sustituido con flúor o cloro.

En otra realización, Z es hidroxí u $-OPO_3H_2$.

En otra realización, el fosfonato α -substituido es $-CHFPO_3H_2$, $-CF_2PO_3H_2$, $-CHOHPO_3H_2$, $-C=OPO_3H_2$ u $-OPO_2SH_2$.

- En una realización adicional, el fosfonato α -substituido es $-CHFPO_3H_2$, $-CF_2PO_3H_2$, $-CHOHPO_3H_2$, o $-C=OPO_3H_2$.

En otra realización, R^1 es hidrógeno y R^2 es alquil, alquénil, o alquínil que tiene 5, 6, 7, 8, o 9 átomos de carbono.

En otra realización, R^1 es hidrógeno y R^2 es heptil, octil, nonil, $-O$ -heptil, $-O$ -octil, u $-O$ -nonil.

- En otra realización, R^1 es hidrógeno y R^2 es $-(CH_2)_n-OCH_3$, $-(CH_2)_n-OCF_3$, $-O-(CH_2)_n-OCH_3$, u $-O-(CH_2)_n-OCF_3$, donde n es un entero de 1-20, preferiblemente 5, 6, 7, 8, o 9.

En los compuestos de la Fórmula I, el grupo R^2 puede ser un sustituyente *orto*, *meta* o *para* sobre el anillo fenilo, preferiblemente *para*.

- El grupo R^1 puede ser un sustituyente *orto*, *meta* o *para* sobre el anillo fenilo, preferiblemente *meta*.

- Las realizaciones preferidas de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I exhiben mayor especificidad por los receptores específicos de la E1P o mayor potencia que los compuestos agonistas de los receptores de la E1P reportados anteriormente.

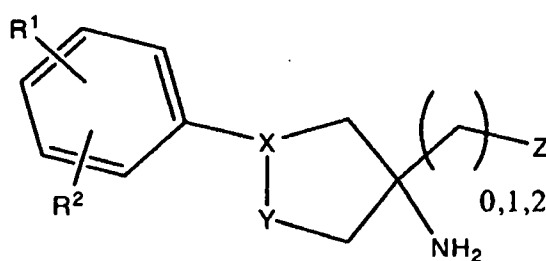
En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la

Fórmula I, o sales, solvatos, hidratos, metabolitos, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto preferido, la invención proporciona una composición farmacéutica en donde el compuesto o compuestos están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto relacionado, la invención proporciona una composición farmacéutica en donde el compuesto o compuestos están presentes en una cantidad profilácticamente efectiva.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un farmaceútico empacado que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I o sales, solvatos, hidratos, metabolitos, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos e instrucciones para su uso. En una realización, la invención proporciona un farmaceútico empacado en donde el compuesto o compuestos están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva. En otra realización, la invención proporciona un farmaceútico empacado en donde el compuesto o compuestos están presentes en una cantidad profilácticamente efectiva.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos novedosos de la Fórmula I:



Fórmula I

e isómeros, estereoisómeros, ésteres, profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde;

X es CH o N;

Y es CH₂, O, S o NR³; en donde R³ es hidrógeno, o alquil (C₁-C₁₀);

Z es hidroxil, fosfato, fosfonato, o fosfonato α -substituido;

R¹ es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C₁-C₂₀), alquil (C₁-C₂₀) substituido con halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₂₀), o CN; y

R^2 es seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_{20}), alcoxi (C_1-C_{20}), alquil sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, alquinil (C_2-C_{20}), alquinil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil y arilalquil sustituido con aril; en donde tales grupos R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con alquil (C_1-C_{20}), halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{20}), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^4 ; en donde R^4 es hidrógeno o alquil (C_1-C_{20}); y

en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno.

Compuestos ejemplares de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo,

[(1*R*,3*S*)-1-Amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol;

[(1*R*,3*S*)-1-Amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol;

{(1*R*,3*S*)-1-Amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

[(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(4-fenil-but-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

[(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-hex-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol;

[(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-hept-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(6-metoxi-hex-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(3-fenil-prop-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(5-fenil-pent-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

[(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(4-fenil-butil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(6-metoxi-hexil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(5-fenil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(4-propoxi-butil)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

[(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol;

{(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(2-m-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol;

((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)-

metanol;

- {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(2-*p*-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol;
 [(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-heptiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol;
 [(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-(4-noniloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol;
 {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(2-pentiloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol;
 5 {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(2-*p*-tolil-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol;
 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-
 metanol;
 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-
 metanol;
 10 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-
 metanol;
 {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(4-metanosulfonil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-
 metanol;
 {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(5-metoxi-pentiloxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol;
 15 {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol;
 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-
 metanol;
 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-
 metanol;
 20 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-
 ciclopentil)-metanol;
 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-etoxi]-fenil}-
 ciclopentil)-metanol;
 ((1*R*,3*R*)-1-Amino-3-{4-[2-(4-benciloxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-
 25 metanol;
 {(1*R*,3*R*)-1-Amino-3-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-ciclopentil}-methanol;
 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(4-fenil-butil)-fenil]-ciclopentilmetil} éster
 del ácido fosfórico;
 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentilmetil}
 30 éster del ácido fosfórico;
 Mono-[(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del
 ácido fosfórico;
 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del
 ácido fosfórico;
 35 Mono-[(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(3-decil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del
 ácido fosfórico;

- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-noniloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(2-*p*-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 5 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 10 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(6-metoxi-hexil)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 15 Mono-[(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-heptil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(2-pentiloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(2-*m*-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 20 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(2-*p*-tolil-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-heptiloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 25 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 30 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;
- 35 Mono-[(1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico;

Mono-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico;

Mono-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-{4-[2-(4-hidroxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico;

5 Mono-((1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico;

Mono-((1*R*,3*S*)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico.

Compuestos ejemplares de la Fórmula I incluyen:

10 Ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico;

Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-non-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico

Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-nonil-fenil)-ciclopentanocarboxílico;

Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-dec-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico;

Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-decil-fenil)-ciclopentanocarboxílico

15 Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-[4-(7-metoxi-hept-1-inil)-fenil]-ciclopentanocarboxílico;

Ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentanocarboxílico;

Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico;

20 Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-hept-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico;

Ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-heptil-fenil)-ciclopentanocarboxílico.

DEFINICIONES

En esta invención, las siguientes definiciones son aplicables:

25 Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad de un compuesto de la Fórmula I o una combinación de dos o más de tales compuestos, que inhibe, totalmente o parcialmente, el progreso de la condición o alivia, al menos parcialmente, uno o más síntomas de la condición. Una cantidad terapéuticamente efectiva también puede ser una

30 cantidad que es profilácticamente efectiva. La cantidad que es terapéuticamente efectiva dependerá del tamaño y género del paciente, la condición a ser tratada, la severidad de la condición y el resultado buscado. Para un paciente dado, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser determinada por métodos conocidos para aquellos versados en la materia.

35 "Sales fisiológicamente aceptables" o "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a aquellas sales que retienen la efectividad y las propiedades biológicas de las bases libres y que son obtenidas por

reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico o ácidos orgánicos tales como ácido sulfónico, ácido carboxílico, ácido fosfórico orgánico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido L-aspartico, L-mandélico, ácido L-succínico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico (por ejemplo, ácido (+) o (-)-tartárico o mezclas de los mismos), aminoácidos (por ejemplo (+) o (-)-aminoácidos o mezclas de los mismos), y similares. Estas sales pueden ser preparadas por métodos conocidos por aquellos versados en la materia.

Ciertos compuestos de la Fórmula I que tienen substituyentes acídicos pueden existir como sales con bases farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Ejemplos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de lisina y sales de arginina. Estas sales pueden ser preparadas por métodos conocidos por aquellos versados en la materia.

Ciertos compuestos de la Fórmula I y sus sales pueden existir en más de una forma cristalina y la presente invención incluye cada forma cristalina y mezclas de las mismas.

Ciertos compuestos de la Fórmula I y sus sales también pueden existir en la forma de solvatos, por ejemplo hidratos, y la presente invención incluye cada solvato y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden contener uno o más centros quirales, y existir en diferentes formas ópticamente activas. Cuando los compuestos de la Fórmula I contienen un centro quiral, los compuestos existen en dos formas enantioméricas y la presente invención incluye tanto los enantiómeros y mezclas de enantiómeros, tales como las mezclas racémicas. Los enantiómeros pueden ser resueltos por métodos conocidos por aquellos versados en la materia, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que pueden ser separadas, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados diastereoisoméricos o complejos que pueden ser separados, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómeros, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral por ejemplo sílice con un ligando quiral enlazado o en la presencia de un solvente quiral. Se entenderá que donde el enantiómero

deseado sea convertido en otra entidad química por medio de uno de los procedimientos de separación anteriormente descritos, puede emplearse una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. De manera alternativa, los enantiómeros específicos pueden ser sintetizados por medio de síntesis asimétrica empleando reactivos, substratos, catalizadores o solventes ópticamente activos, o al convertir un enantiómero en el otro por medio de transformación asimétrica.

Cuando un compuesto de la Fórmula I contiene más de un centro quiral, este puede existir en formas diastereoisoméricas. Los compuestos diastereoisoméricos pueden ser separados por métodos conocidos por aquellos versados en la materia, por ejemplo cromatografía o cristalización y los estereoisómeros individuales pueden ser separados como se describió anteriormente. La presente invención incluye cada diastereoisómero de los compuestos de la Fórmula I y las mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas tautoméricas diferentes o como isómeros geométricos diferentes, y la presente invención incluye cada tautómero y/o isómero geométrico de los compuestos de la Fórmula I y mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría de torsión debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al obstáculo estérico o a la tensión del anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. La presente invención incluye cada isómero conformacional de los compuestos de la Fórmula I y las mezclas de los mismos.

Ciertos compuestos de la Fórmula I pueden existir en forma zwitteriónica y la presente invención incluye cada forma zwitteriónica de los compuestos de la Fórmula I y las mezclas de los mismos.

Tal como se emplea aquí, el término "pro-fármaco" o "profármaco" hace referencia a un agente que es convertido en el medicamento precursor *in vivo* por medio de algún proceso fisiológico químico (por ejemplo, un profármaco al ser traído al pH fisiológico es convertido en la forma deseada del medicamento). Los pro-fármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, ellos pueden ser más fáciles de administrar que el metabolito activo. Ellos pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral cuando el medicamento precursor no lo sea. El profármaco puede tener también solubilidad mejorada en composiciones

con respecto al metabolito activo. Un ejemplo, sin limitación, de un pro-fármaco sería un compuesto de la presente invención en donde este es administrado como un éster (el "pro-fármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular en donde la solubilidad en agua no es
 5 benéfica, pero luego este es metabólicamente hidrolizado al ácido carboxílico una vez dentro de la célula en donde la solubilidad en agua es benéfica.

Los pro-fármacos tienen muchas propiedades útiles. Por ejemplo, un pro-fármaco puede ser más soluble en agua que el medicamento final,
 10 facilitando, de ese modo, la administración oral del medicamento. Un pro-fármaco también puede tener un nivel más alto de biodisponibilidad oral que el medicamento final. Después de la administración, el profármaco es enzimáticamente o químicamente escindido para liberar el medicamento final en la sangre o tejido.

Los pro-fármacos ejemplares con la escisión liberan el ácido libre correspondiente, y tales residuos hidrolizables, que forman ésteres, de los compuestos de esta invención incluyen pero no se limitan a substituyentes de ácido carboxílico (por ejemplo, $-(CH_2)C(O)OH$ o una mitad que contiene un ácido carboxílico) en donde el hidrógeno libre es reemplazado por alquil
 20 (C_1-C_4), alkanoiloximetil (C_2-C_{12}), 1-(alkanoiloxi)etil (C_4-C_9), 1-metil-1-(alkanoiloxi)-etil que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetil que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etil que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etil que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-
 25 (alcoxicarbonil)aminometil que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etil que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidil, 4-crotonolactonil, gamma-butirolacton-4-il, di-N,N-alquil(C_1-C_2)aminoalquil(C_2-C_3) (tales como β -dimetilaminoetil), carbamoil-alquil(C_1-C_2), N,N-dialquil(C_1-C_2)-carbamoil-alquil(C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o
 30 morfolinoalquil(C_2-C_3).

Otros pro-fármacos ejemplares liberan un alcohol de la Fórmula I en donde el hidrógeno libre del substituyente hidroxil (por ejemplo, Z contiene hidroxil) es reemplazado por fosfato (PO_4), alcanoil(C_1-C_6)oximetil, 1-(alkanoiloxi(C_1-C_6))etil, 1-metil-1-(alkanoil(C_1-C_6)oxi)etil, alcoxil(C_1-C_6)carboniloxi-metil, N-alcoxil(C_1-C_6)carbonilamino-metil, succinoil,
 35 alcanoil(C_1-C_6), α -aminoalcanoil(C_1-C_4), arilacil y α -aminoacil, o α -aminoacil- α -aminoacil en donde dichas mitades α -aminoacil son independientemente

cualquiera de los L-aminoácidos, que se encuentran naturalmente, hallados en proteínas, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(Oalquil(C_1-C_6))_2$ o glicosil (el radical que resulta de la separación del hidroxil del hemiacetal de un carbohidrato).

Los términos "heterocíclico" o "heterociclil", tal como se emplean aquí, incluyen sistemas de anillo que no son aromáticos, incluyendo, pero sin limitarse a, anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico, que pueden ser completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación (para evitar dudas, el grado de insaturación no resulta en un sistema de anillo aromático) y tienen 3 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Para fines de ilustración, que no debe ser interpretado como limitando el alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: azepinas, azetidil, morfolinil, oxopiperidinil, oxopirrolidinesil, piperazinil, piperidinil, pirrolidinil, quinicludil, tiomorfolinil, tetrahidropiranil y tetrahidrofuranil.

El término "heteroaril" tal como se emplea aquí, incluye sistemas de anillos aromáticos, incluyendo, pero sin limitarse a, anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico, y tienen 3 a 12 átomos incluyendo al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, o azufre. Para fines de ilustración, que no debe ser interpretado como limitando el alcance de esta invención: azaindol, benzo(b)tiénil, bencimidazolil, benzofuranil, benzoxazolil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzoxadiazolil, furanos, imidazoles, imidazopiridina, indol, indolinil, indazoles, isoindolinil, isoxazoles, isotiazoles, oxadiazoles, oxazoles, purina, piranos, pirazinas, pirazoles, piridinas, pirimidinas, pirroles, pirrolo[2,3-d]pirimidina, pirazolo[3,4-d]pirimidina), quinolinas, quinazolininas, triazoles, tiazoles, tiofenil, tetrahidroindol, tetrazoles, tiadiazoles, thienilos, tiomorfolinas, triazoles o tropanil.

Cuando el término "heterocíclico sustituido" (o heterociclil) o "heteroaril sustituido" es empleado, lo que significa es que el grupo heterocíclico es sustituido con uno o más sustituyentes que pueden ser preparados por una persona versada en la materia y resulta en una molécula que es un agonista o antagonista de la familia del receptor de la esfingosina. Para fines de ilustración, que no debe ser interpretado como limitando el alcance de esta invención, los sustituyentes preferidos para el heterociclo de esta invención son cada uno seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo opcionalmente sustituido que consiste de alquenil, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquil, alcoxycarbonil,

alcoxicarbonilheterocicloalcoxi, alquil, alquilcarbonil, alquiléster, alquil-O-C(O)-, alquil-heterocicilil, alquil-cicloalquil, alquil-nitrilo, alquinil, grupos amido, amino, aminoalquil, aminocarbonil, carbonitrilo, carbonilalcoxi, carboxamido, -CF₃, -CN, -C(O)OH, -C(O)H, -C(O)-C(CH₃)₃, -OH, -C(O)O-

5 alquil, -C(O)O-cicloalquil, -C(O)O-heterocicilil, -C(O)-alquil, -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterocicilil, cicloalquil, dialquilaminoalcoxi, dialquilaminocarbonilalcoxi, dialquilaminocarbonil, halógeno, heterocicilil, un grupo heterocicloalquil, heterocicililoxi, hidroxil, hidroxialquil, nitro, -OCF₃, oxo, fenil, -SO₂CH₃, -SO₂CR₃, tetrazolil, tienilalcoxi,

10 trifluorometilcarbonilamino, trifluorometilsulfonamido, heterocicililalcoxi, heterocicilil-S(O)_p, cicloalquil-S(O)_p, alquil-S-, heterocicilil-S, heterocicloalquil, cicloalquilalquil, heterociclotio, cicloalquiltio, -Z¹⁰⁵-C(O)_n(R)₂, -Z¹⁰⁵-N(R)-C(O)-Z²⁰⁰, -Z¹⁰⁵-N(R)-S(O)₂-Z²⁰⁰, -Z¹⁰⁵-N(R)-C(O)-N(R)-Z²⁰⁰, -N(R)-C(O)R, -N(R)-C(O)OR, OR-C(O)-heterocicilil-OR, R_c y -CH₂OR_c;

15 en donde R es alquil C₁-C₄, cicloalquil C₃-C₆ o fenil;

en donde p es 0, 1 o 2;

donde R_c para cada caso es independientemente hidrógeno, alquil opcionalmente substituido, aril opcionalmente substituido, -(C₁-C₆)-NR_dR_e, -E-(CH₂)_t-NR_dR_e, -E-(CH₂)_t-O-alquil, -E-(CH₂)_t-S-alquil, o -E-(CH₂)_t-OH;

20 en donde t es un entero de 1 a 6;

Z¹⁰⁵ para cada caso es independientemente un enlace covalente, alquil, alquenil o alquinil; y

Z²⁰⁰ para cada caso es seleccionado, de forma independiente, a partir de un grupo opcionalmente substituido seleccionado del grupo que consiste de alquil, alquenil, alquinil, fenil, alquil-fenil, alquenil-fenil o alquinil-fenil;

25 de alquil, alquenil, alquinil, fenil, alquil-fenil, alquenil-fenil o alquinil-fenil;

E es un enlace directo, O, S, S(O), S(O)₂, o NR_f, en donde R_f es H o alquil y R_d y R_e son independientemente H, alquil, alcanol o SO₂-alquil; o R_d, R_e y el átomo de nitrógeno al cual ellos están unidos juntos para formar un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros.

30 Un grupo "heterocicloalquil", tal como se emplea aquí, es un grupo heterocíclico que está unido a un compuesto por medio de un grupo alifático que tiene de uno a ocho átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo heterocicloalquil preferido es un grupo morfolinometil.

Tal como se emplea aquí, "alifático" o "un grupo alifático" o

35 notaciones tales como "(C₁-C₂₀)" incluyen hidrocarburos de cadena recta o ramificada que son completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, y, así, incluye alquil, alquenil, alquinil e

hidrocarburos que comprenden una mezcla de enlaces sencillos, dobles y triples. Cuando el grupo es un C_0 , esto significa que la mitad no está presente o en otras palabras, esta es un enlace. Tal como se emplea aquí, "alquil" significa C_1-C_{20} e incluye hidrocarburos de cadena recta o ramificada, que son completamente saturados. Los alquilos preferidos son metil, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, etc. hasta veinte átomos de carbono, e isómeros de los mismos. Tal como se emplea aquí, "alquenil" y "alquinil" significa C_2-C_{20} e incluye hidrocarburos de cadena recta o ramificada que contienen una o más unidades de insaturación, uno o más enlaces dobles para alquenil y uno o más enlaces triples para alquinil.

Tal como se emplea aquí, grupos aromáticos (o grupos aril) incluyen sistemas de anillo carbocíclicos aromáticos (por ejemplo, fenil y ciclopentildienil) y sistemas de anillo aromáticos policíclicos fusionados (por ejemplo, naftil, bifenilenil y 1,2,3,4-tetrahidronaftil).

Tal como se emplea aquí, "cicloalquil" significa hidrocarburos C_3-C_{20} monocíclicos o multicíclicos (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que está completamente saturado o tiene uno o más enlaces insaturados pero que no equivale a un grupo aromático. Los ejemplos preferidos de un grupo cicloalquil son ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopentenil, ciclohexil y ciclohexenil.

Tal como se emplea aquí, el término "fosfato" significa $-R-O-P(=O)(OH)(OH)$, el término "fosfonato" significa $-R-P(=O)(OH)(OH)$ en donde R no es O o S.

Tal como se emplea aquí, el término "alquil substituido con aril" o "alquenil substituido con aril" significa mitades tales como metilfenil, etilfenil, metilnaftil, etilnaftil, etilenilfenil etilenilnaftil, etcétera, en donde la porción alquil de la mitad oscila de 1 a 20 carbonos y la porción alquenil de la mitad oscila de 2 a 20 carbonos.

Tal como se emplea aquí, el término "alquil substituido con heteroaril" significa mitades tales como metilpiridinil, etilpiridinil, etcétera en donde la porción alquil de la mitad oscila de 1 a 20 carbonos y el heteroaril puede ser cualquier heteroaril.

Tal como se emplea aquí, muchas mitades o substituyentes son denominados por ser ya sea "substituidas" u "opcionalmente substituidas". Cuando una mitad es modificada por uno de estos términos, a menos que se establezca de otra forma, esto significa que cualquier porción de la mitad

que se sabe, para una persona versada en la materia, que está disponible para sustitución puede ser substituida, lo cual incluye uno o más substituyentes, donde si hay más de un substituyente entonces cada substituyente es independientemente seleccionado. Tales medios de

5 sustitución son bien conocidos en la materia y/o enseñados por la divulgación del momento. Para fines de ilustración, que no debe ser interpretado como limitando el alcance de esta invención, algunos ejemplos de grupos que son substituyentes son: grupos alquenil, grupo alcoxi (el cual puede en sí mismo ser substituido, tal como -O-alquil(C₁-C₆)-OR, -O-

10 alquil(C₁-C₆)-N(R)₂, y -OCF₃), alcoxialcoxi, alcoxicarbonil, alcoxicarbonilpiperidinil-alcoxi, grupos alquil (los cuales pueden en sí mismos ser también substituidos, tales como -alquil(C₁-C₆)-OR, -alquil(C₁-C₆)-N(R)₂, y -CF₃), alquilamino, alquilcarbonil, alquilester, alquilitrilo, alquilsulfonil, amino, aminoalcoxi, -CF₃, -COH, -COOH, -CN, cicloalquil,

15 dialquilamino, dialquilaminoalcoxi, dialquilaminocarbonil, dialquilaminocarbonilalcoxi, dialquilaminosulfonil, ésteres (-C(O)-OR, donde R es grupos tales como alquil, heterocicloalquil (que puede ser substituido), heterociclicil, etc., que puede ser substituido), halógeno o el grupo halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxil, morfolinoalcoxi, morfolinoalquil, nitro, oxo, -OCF₃, fenil

20 opcionalmente substituido, -S(O)₂CH₃, -S(O)₂CF₃ y sulfonil, N-alquilamino o N,N-dialquilamino (en el cual los grupos alquil también pueden ser substituidos).

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser preparados siguiendo los esquemas de síntesis establecidos adelante en detalle en los

25 Ejemplos a continuación.

Métodos de uso

La presente invención proporciona compuestos descritos por la Fórmula general I que son efectivos como antagonistas o agonistas de la familia de receptores de la E1P acoplados a la proteína G. Estos

30 compuestos reducen el número de linfocitos T y B que circulan y se infiltran, proporcionando un efecto inmunosupresor benéfico.

La presente invención también proporciona compuestos que exhiben actividad dentro la familia de receptores de la E1P.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona un método para

35 modular receptores de la familia E1P en un sujeto humano que sufre de un trastorno en el cual la modulación de la actividad de la E1P es benéfica, que comprende administrar al sujeto humano un compuesto de la Fórmula I tal

que la modulación de la actividad de la E1P en el sujeto humano es desencadenada y el tratamiento es realizado.

En otro aspecto relacionado, la invención proporciona un método de modular la actividad del receptor de la esfingosina-1-fosfato 1 (E1P₁) que
5 comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de la Fórmula I.

Un compuesto de la Fórmula I o a sal del mismo o composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente efectiva del mismo es útil en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que
10 comprende trastornos del sistema SNC, artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis de Lyme, artritis psoriática, reactive artritis reactiva, y artritis séptica, espondiloartropatía, lupus sistémico eritematoso, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de la insulina,
15 tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis de escleroderma, enfermedad injerto contra anfitrión, rechazo de transplante de órganos (incluyendo pero sin limitarse a médula ósea y rechazo de órganos sólidos), enfermedad inmune aguda o crónica asociada con transplante de órganos, sarcoidosis, aterosclerosis, coagulación intravascular diseminada,
20 enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Graves, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, purpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis activa crónica, uveítis, choque séptico, síndrome de choque tóxico, síndrome de sepsia, cachexia, enfermedades infecciosas, enfermedades de parásitos,
25 síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ataque, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, malignidades, falla cardíaca, infarto al miocardio, enfermedad de Addison, esporádica, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de
30 Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria (aguda) en adultos, alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerativa, sinovitis enteropática, chlamidia, yersinia y artropatía asociada con salmonella, enfermedad ateromatosa / arteriosclerosis, alergia atópica, enfermedad bulosa
35 autoinmune, pénfigo común, pénfigo foliáceo, penfigoide, enfermedad lineal de la IgA, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica positiva de Coombs, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis

mialgica / Enfermedad Real Libre, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis
 con células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune
 criptogénica, Síndrome de Enfermedad de Inmunodeficiencia Adquirida,
 Enfermedades relacionadas con la Inmunodeficiencia Adquirida, Hepatitis B,
 5 Hepatitis C, inmunodeficiencia variada común (hipogammaglobulinemia
 variable común), cardiomiopatía dilatada, infertilidad femenina, falla ovárica,
 falla ovárica prematura, enfermedad fibrótica del pulmón, cicatrización de
 heridas crónicas, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad intersticial
 10 del pulmón post-inflamatoria, neumonitis intersticial, enfermedad intersticial
 del pulmón asociada con la enfermedad del tejido conectivo, enfermedad
 del pulmón asociada con enfermedad del tejido conectivo mixto, enfermedad
 intersticial del pulmón asociada con esclerosis sistémica, enfermedad
 intersticial del pulmón asociada con artritis reumatoide, enfermedad del
 pulmón asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad del pulmón
 15 asociada con dermatomiositis / polimiositis, enfermedad del pulmón
 asociada con la enfermedad de Sjögren, enfermedad del pulmón asociada
 con espondilitis anquilosante, enfermedad vasculítica difusa del pulmón,
 enfermedad del pulmón asociada con hemosiderosis, enfermedad intersticial
 del pulmón inducida por medicamentos, fibrosis por radiación, bronquiolitis
 20 obliterante, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad del pulmón con
 infiltración linfocítica, enfermedad intersticial del pulmón posterior a la
 infección, artritis de gota, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune del tipo
 1 (hepatitis autoinmune clásica o lupoide), hepatitis autoinmune del tipo 2
 (hepatitis de anticuerpos anti-LKM), hipoglicemia autoinmune mediada,
 25 resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricante, hipoparatiroidismo,
 enfermedad inmune aguda asociada con transplante de órganos, enfermedd
 inmune crónica asociada con transplante de órganos, osteoartrosis,
 colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia
 idiopática, neutropenia autoinmune, NOS por enfermedad renal,
 30 glomerulonefritides, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de
 Lyme, lupus eritematoso discoide, infertilidad masculina idiopática o NOS,
 autoinmunidad de esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia
 simpática, hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad de tejido
 conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de
 35 poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide,
 enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad
 de Takayasu / arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia

idiopática, enfermedad autoinmune de la tiroides, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune con bocio, (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixoedema primario, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo, enfermedad aguda del hígado, enfermedades
 5 crónicas del hígado, cirrosis alcohólica, lesión en el hígado inducida por el alcohol, colestasis, enfermedad idiosincrática del hígado, hepatitis inducida por medicamentos, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección de streptococos del grupo B (GBS), trastornos mentales (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), las enfermedades mediadas por el tipo Th2 y el
 10 tipo Th1, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), dolor neuropático y cánceres tales como cancer de pulmón, de seno, de estómago, de vejiga, de colon, de páncreas, de ovarios, de prostata, y rectal y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), y malignidades hematopoyéticas (leucemia y linfoma), Abetalipoproteemia, Acrocianosis,
 15 procesos infecciosos o de parásitos agudos y crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, falla renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia por SIDA, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis
 20 alérgica por contacto, rinitis alérgica, rechazo de aloinjerto, deficiencia de α -1-antitripsina, esclerosis amiotrófica lateral, anemia, angina de pecho, degeneración de células del cuerno anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípidos, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial,
 25 arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación auricular, (sostenida o paroxismal), trepidación auricular, bloqueo atrioventricular, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de transplante de médula ósea (BMT), bloqueo de la rama fascicular, linfoma de Burkitt, quemaduras, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco,
 30 tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta a la inflamación por derivación cardiopulmonar, rechazo de transplante de cartílago, degeneraciones cerebelares corticales, trastornos cerebelares, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CLM), alcoholismo crónico, patologías
 35 inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), intoxicación crónica con salicilato, carcinoma colorrectal, falla cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis por

contacto, cor pulmonar, enfermedad de arteria coronaria, enfermedad de
 Creutzfeldt-Jakob, sepsia negativa de cultivo, fibrosis quística, trastornos
 asociados con la terapia de citoquinas, Demencia pugilística, enfermedades
 desmielinantes, fiebre de dengue hemorrágico, dermatitis, condiciones
 5 dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad diabética
 ateroiesclerótica, enfermedad corporal difusa de Lewy, cardiomiopatía
 congestiva dilatada, trastornos de los ganglios basales, Síndrome de Down
 en la madurez, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos
 inducidos por medicamentos que bloquean los receptores de la dopamina
 10 del SNC, sensibilidad a medicamentos, eczema, encefalomiелitis,
 endocarditis, endocrinopatía, epiglotitis, infección del virus de epstein-barr,
 eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelares, linfocitosis
 hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de
 Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, sepsia fungal,
 15 gangrena gaseosa, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo de injerto de
 cualquier órgano o tejido, sepsia gram negativa, sepsia gram positiva,
 granulomas debido a organismos intracelulares, leucemia de célula pilosa,
 enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de hashimoto, fiebre del heno,
 rechazo al trasplante de corazón, hemacromatosis, hemodialisis, síndrome
 20 urémico hemolítico / púrpura trombocitopénico, hemorragia,
 hepatitis (A), arritmias del fascículo de His, infección de VIH / neuropatía de
 VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos hipercinéticos del movimiento,
 reacciones de hipersensibilidad, neumonitis de hipersensibilidad,
 hipertensión, trastornos hipocinéticos del movimiento, evaluación del eje
 25 hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis
 pulmonar idiopática, citotoxicidad mediada por anticuerpos, Astenia, atrofia
 muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a la
 radiación ionizante, iridociclitis / uveítis / neuritis óptica, lesión de reperfusión
 por isquemia, ataque isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular
 30 espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo de trasplante de riñón,
 legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal,
 lipedema, rechazo del trasplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma
 maligno, histiocitosis maligno, melanoma maligno, meningitis,
 meningococcemia, metabólico / idiopático, dolor de cabeza por migraña,
 35 trastorno mitocondrial de sistemas múltiples, enfermedad de tejido conectivo
 mixto, gamopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones múltiples
 de sistemas (Mencel Dejerine - Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph),

miastenia grave, micobacterium avium intracelular, tuberculosis por micobacterias, síndrome mielodiplástico, infarto al miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad crónica del pulmón neonatal, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas,

5 atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma que no es hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, orquitis / epididimitis, orquitis / procedimientos de reversión de la vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo del trasplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplástico / hipercalcemia

10 de malignidad, rechazo del trasplante de paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía por Pneumocystis carini, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gamopatía

15 monoclonal, y síndrome de cambios en la piel), síndrome posterior a la perfusión, síndrome posterior al bombeo, síndrome posterior a la cardiectomía de MI, preeclampsia, perlesía supranúcleo progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum,

20 taquicardia QRS regular angosta, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, Demencia Senil del tipo corporal de Lewy, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, rechazo del aloinjerto de piel, síndrome de cambios de piel, rechazo del tranplante de intestino delegado,

25 tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelares, miositis por estreptococo, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, choque anafiláctico sistémico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide sistémica del comienzo de la

30 juventud, ALL de células T o FAB, Telangiectasia, tromboangiítis obliterante, trombocitopenia, toxicidad, trasplantes, trauma / hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsia, urticaria, enfermedades de válvulas cardíacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular,

35 infecciones virales y fungales, encefalitis viral / meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado con virus, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier

órgano o tejido, y enfermedades que involucran vascularización inapropiada por ejemplo retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, neovascularización coroidal debida a degeneración macular relacionada con la edad, y hemangiomas infantiles en seres humanos. Además, tales

5 compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos tales como, edema, ascites, efusiones y exudados, incluyendo por ejemplo edema macular, edema cerebral, lesión aguda del pulmón, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), trastornos proliferativos tales como

10 restenosis, trastornos fibróticos tales como cirrosis hepática y aterosclerosis, trastornos proliferativos de célula mesangial tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica, y glomerulopatías, angiogénesis del miocardio, colaterales coronarias y cerebrales, angiogénesis isquémica de una extremidad, lesión

15 por isquemia / reperfusión, enfermedades relacionadas con úlcera péptica por Helicobacter, trastornos angiogénicos inducidos por virus, síndrome de Crow - Fukase (POEMS), preeclampsia, menometrorragia, fiebre de rasguño de gato, rubeosis, glaucoma neovascular y retinopatías tales como aquellas asociadas con retinopatía diabética, retinopatía de premadurez, degeneración macular relacionada con la edad o un trastorno del sistema

20 nervioso central. Además, estos compuestos pueden ser empleados como agentes activos en contra de tumores sólidos, ascites maligno, enfermedad de von Hippel Lindau, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia de la tiroides (especialmente la enfermedad de Graves), y quistes (tales como la hipervascularidad del

25 estroma ovárico característico del síndrome ovárico poliquístico (síndrome de Stein - Leventhal) y enfermedad poliquística del riñon dado que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos por crecimiento y/o metástasis.

Terapia de Combinación

30 Los compuestos de la Fórmula I de la invención pueden ser empleados solos o en combinación con otro agente terapéutico para tratar tales enfermedades. Debe entenderse que los compuestos de la invención pueden ser empleados solos o en combinación con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, siendo dicho agente adicional seleccionado

35 por la persona versada en la materia para su propósito pretendido. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica por ser útil para tratar la enfermedad o condición a ser tratada por

el compuesto de la presente invención. El agente adicional también puede ser un agente que transmita un atributo benéfico a la composición terapéutica por ejemplo, un agente que afecte la viscosidad de la composición.

5 Debe entenderse además que las combinaciones que son para ser incluidas dentro de esta invención son aquellas combinaciones útiles para su propósito pretendido. Los agentes establecidos más adelante son para propósitos ilustrativos y no pretenden estar limitados. Las combinaciones, que son parte de esta invención, pueden ser los compuestos de la presente
10 invención y al menos un agente adicional seleccionado de las listas más adelante. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agente adicionales si la combinación es tal que la composición formada puede llevar a cabo su función pretendida.

Las combinaciones preferidas son medicamento(s) anti inflamatorios
15 no esferoidales también referidos como AINES que incluyen medicamentos como el ibuprofeno. Otras combinaciones preferidas son corticosteroides incluyendo prednisolona; los efectos colaterales bien conocidos del empleo de esteroides pueden ser reducidos o incluso eliminados al disminuir la
20 combinación con los agonistas o antagonistas del receptor de la E1P de esta invención. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis reumatoide con los cuales un compuesto de la Fórmula I de la invención puede ser combinado incluyen los siguientes: medicamento(s) anti inflamatorios supresores de las citoquinas (CSAIDs); anticuerpos para o
25 antagonistas de otras citoquinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Inhibidores de la quinasa S/T de la invención pueden ser combinados con anticuerpos para moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8,
30 CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos incluyendo CD154 (gp39 o CD40L).

Las combinaciones preferidas de agentes terapéuticos pueden interferir en diferentes puntos en la cascada inflamatoria autoinmune y posterior; ejemplos preferidos incluyen antagonistas del TNF como los
35 anticuerpos del TNF quiméricos, humanizados o humanos, HUMIRA^{MR}, (Patente de Estados Unidos No. US 6,090,382), CA2 (REMICADE^{MR}), CDP 571, y receptores del TNF p55 o p75 solubles, derivados, de los mismos,

(p75TNFRlgG (ENBREL^{MR}) o p55TNFRlgG (Lenercept), y también los inhibidores de la enzima que convierte el TNF α (TACE); de forma similar los inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima que convierte la Interleucina - 1, IL-1RA etc.) pueden ser efectivos por la misma razón. Otras

5 combinaciones preferidas incluyen Interleucina 11. Aún otras combinaciones preferidas son los otros jugadores clave de la respuesta autoinmune que pueden actuar de forma paralela a, dependiente de o en coordinación con la función de la IL-18; especialmente preferidos son los antagonistas de IL-12 que incluyen los anticuerpos de IL-12 o los receptores de IL-12 solubles, o

10 las proteínas que se unen a la IL-12. Se ha demostrado que IL-12 e IL-18 tienen funciones distintas pero que se superponen y una combinación de antagonistas para ambas puede ser más efectiva. Aún otra combinación preferida son los inhibidores anti - CD4 que no se agotan. Aún otras combinaciones preferidas incluyen antagonistas de la ruta coestimuladora

15 CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2) incluyendo anticuerpos, receptores solubles o ligandos antagonísticos.

Un compuesto de la Fórmula I de la invención también puede ser combinado con agentes, tales como metotrexato, 6-MP, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina / hidroxiclороquina,

20 pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, coquicina, corticosteroides (oral, inhalado e inyección local), agonistas de los adrenoreceptores beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, quetotifeno, ipratropium y oxitropium, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil,

25 leflunomida, AINEs, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF α o IL-1 (por ejemplo inhibidores de las

30 quinasas IRAK, NIK, IKK , p38 o MAP), inhibidores de la enzima que convierte la IL-1 β , inhibidores de la señalización de las células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de metaloproteínasa, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina, receptores solubles de la citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo

35 los receptores solubles del TNF p55 o p75 y los derivados p75TNFRlgG (Enbrel^{MR} y p55TNFRlgG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF β), celecoxib,

ácido fólico, sulfato de hidroxiclороquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato de sodio y oro, aspirina, acetona de triamcinolona, napsilato de propoxifeno / apap, folato, nabumetona, 5 diclofenaco, piroxicam, etodolac, diclofenaco de sodio, oxaprozin, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona / apap, diclofenaco de sodio / misoprostol, fentanil, anakinra, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofén, alendronato de sodio, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, 10 glucosamina sulf/condroitina, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl / acetaminofén, olopatadina HCl misoprostol, naproxeno de sodio, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-12, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, y Mesopram. Combinaciones preferidas incluyen 15 metotrexato o leflunomida y en casos de artritis reumatoide moderada o severa, ciclosporina y anticuerpos anti-TNF como se anotó anteriormente.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la enfermedad inflamatoria del intestino con los cuales un compuesto de la Fórmula I de la invención puede ser combinado incluyen los siguientes: budenosida; factor 20 de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de la lipoxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores de tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales de anti-IL-1 β ; anticuerpos monoclonales de anti-IL-6; factores 25 de crecimiento; inhibidores de elastasa; compuestos piridinil-imidazol; anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas humanas o factores de crecimiento, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF; moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, 30 CD90 o sus ligandos; metotrexato; ciclosporina; FK506; rapamicina; micofenolato mofetil; leflunomida; AINEs, por ejemplo, ibuprofeno; corticosteroides tales como prednisolona; inhibidores de la fosfodiesterasa; agonistas de la adenosina; agentes antitrombóticos; inhibidores del complemento; agentes adrenérgicos; agentes que interfieren con la 35 señalización por medio de citoquinas proinflamatorias tales como TNF α o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de las quinasas IRAK, NIK, IKK, o MAP); inhibidores de la enzima que convierte la IL-1 β ; inhibidores de la enzima que

convierte el $\text{TNF}\alpha$; inhibidores de la señalización de células T tales como
 inhibidores de quinasas; inhibidores de metalproteinasas; sulfasalazina;
 azatioprina; 6-mercaptopurinas; inhibidores de la enzima que convierte la
 angiotensina; receptores solubles de citoquinas y derivados de los mismos
 5 (por ejemplo, receptores solubles del TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-
 6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y
 TGF β). Ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la enfermedad de
 Crohn con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado
 incluyen los siguientes: antagonistas del TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-
 10 TNF, HUMIRA^{MR}, Patente de Estados Unidos No. US 6,090,382; CA2
 (REMICADE^{MR}), CDP 571, constructos de TNFR-Ig, inhibidores
 (p75TNFR-IgG (ENBREL^{MR}) y p55TNFR-IgG (Lenercept^{MR})) e inhibidores
 PDE4. Un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado con
 corticosteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona; sulfasalazina,
 15 ácido 5-aminosalicílico; olsalazina; y agentes que interfieren con la síntesis
 o la acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo,
 inhibidores de la enzima que convierte la IL-1 β y IL-1ra; inhibidores de la
 señalización de las células T, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa
 6-mercaptopurinas; IL-11; mesalamina; prednisona; azatioprina;
 20 mercaptopurina; infliximab; succinato de sodio de metilprednisolona;
 difenoxilato / sulfato de atrop; loperamida clorhidrato; metotrexato;
 omeprazol; folato; ciprofloxacina/dextrosa-agua; bitartrato de hidrocodona /
 apap; clorhidrato de tetraciclina; fluocinonida; metronidazol; timerosal/ácido
 bórico; colestiramina/sucrosa; clorhidrato de ciprofloxacina; sulfato de
 25 hiosciamina; clorhidrato de meperidina; clorhidrato de midazolam; oxicodona
 HCl / acetaminofén; clorhidrato de prometazina; fosfato de sodio;
 sulfametoxazol/trimetoprim; celecoxib; policarbofil; napsilato de propoxifeno;
 hidroclorisona; multivitaminas; balsalazida disódica; fosfato de codeína /
 apap; colesevelam HCl; cianocobalamina; ácido fólico; levofloxacina;
 30 metilprednisolona; natalizumab y gamma interferon.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la esclerosis
 múltiple con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado
 incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona;
 azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina;
 35 tizanidina; interferon- β 1a (Avonex®; Biogen); interferon- β 1b (Betaseron®;
 Chiron/Berlex); interferon α -n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferon- α
 (Alfa Wassermann/J&J), interferon β 1A-IF (Serono/Inhale Therapeutics),

Peginterferon α 2b (Enzon/Schering-Plough), Copolímero 1 (Cop-1; Copaxone®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; clabribina; anticuerpos para o antagonistas de otras citoquinas humanas o factores de crecimiento y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado con anticuerpos para moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 o sus ligandos. Un compuesto de la

10 Fórmula I también puede ser combinado con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, AINEs, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes

15 adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias tales como TNF α o IL-1 (por ejemplo inhibidores de las quinasas IRAK, NIK, IKK, p38 o MAP), inhibidores de la enzima que convierte la IL-1 β , inhibidores de TACE, inhibidores de la señalización de células T tales como inhibidores de quinasa, inhibidores de

20 metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina, receptores solubles de la citoquina y derivados de los mismos (por ejemplo, receptores solubles de TNF p55 o p75, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo IL-4, IL-10, IL-13 y TGF β).

25 Ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple en los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado para incluir interferon- β , por ejemplo, IFN β 1a e IFN β 1b; copaxona, corticosteroides, inhibidores de caspasa, por ejemplo inhibidores de caspasa-1, inhibidores de IL-1, inhibidores de TNF, y anticuerpos para el

30 ligando CD40 y CD80.

Un compuesto de la Fórmula I también puede ser combinado con agentes, tales como alemtuzumab, dronabinol, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, a-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, Anergix.MS, antagonistas

35 del receptor de la quimioquina, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada por liposoma), THCCBD (agonista canabinoide), MBP-8298, mesopram (inhibidor del PDE4), MNA-715, anticuerpo del

receptor anti-IL-6, neurovax, pirfenidona aloatrapada 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas de gamma interferon y agonistas de IL-4.

- 5 Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la angina con los cuales un compuesto de la Fórmula I de la invención puede ser combinado incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, succinato de metoprolol, atenolol, tartrato de metoprolol, amlodipina besilato, clorhidrato de diltiazem, dinitrato de isosorbida, bisulfato de
- 10 clopidogrel, nifedipina, atorvastatina de calcio, cloruro de potasio, furosemida, simvastatina, verapamil HCl, digoxin, clorhidrato de propranolol, carvedilol, lisinopril, espironolactona, hidroclorotiazida, maleato de enalapril, nadolol, ramipril, enoxaparina de sodio, heparina de sodio, valsartan, clorhidrato de sotalol, fenofibrato, ezetimibe, bumetanida, losartan potasio,
- 15 lisinopril / hidroclorotiazida, felodipina, captopril y fumarato de bisoprolol.

- Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: ibuprofeno, diclofenaco, misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenaco, celecoxib, rofecoxib,
- 20 sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, etanercept, e infliximab.

- Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el asma con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: albuterol, salmeterol / fluticasona, montelukast sodio, propionato
- 25 de fluticasona, budesonida, prednisona, salmeterol xinafoato, levalbuterol HCl, albuterol sulfato / ipratropium, fosfato de prednisolona y sodio, triamcinolona acetona, beclometasona dipropionato, bromuro de ipratropium, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, succinato de metilprednisolona y sodio, claritromicina, zafirlukast,
- 30 fumarato de formoterol, vacuna del virus de la influenza, amoxicilina trihidrato, flunisolida, inyección para alergias, cromolin sodio, clorhidrato de fexofenadina, flunisolida / mentol, amoxicilina / clavulanato, levofloxacina, dispositivo de asistencia para el inhalador, guaifenesina, fosfato de dexametasona y sodio, moxifloxacina HCl, doxiciclina hclato, guaifenesina /
- 35 d-metorfan, p-efedrina / cod / clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe / hidrocodona / clorfenir, cetirizina HCl / pseudoefed, fenilefrina / cod /

prometazina, codeína / prometazina, cefprozil, dexametasona, guaifenesin / pseudoefedrina, clorfeniramina / hidrocodona, nedocromil sodio, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona y sulfato de metaproterenol.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la COPD con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: sulfato de albuterol / ipratropium, bromuro de ipratropium, salmeterol / fluticasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, theofilina anhidra, succinato de metilprednisolona y sodio, montelukast sodio, budesonida, fumarato de formoterol, triamcinolona acetona, levofloxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, levalbuterol HCl, flunisolida, ceftriaxona de sodio, amoxicilina trihidrato, gatifloxacina, zafirlukast, amoxicilina / clavulanato, flunisolida / mentol, clorfeniramina / hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina / cod / clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, terbutalin sulfato, bromuro de tiotropium, (R,R)-formoterol, TgAAT, cilomilast y roflumilast.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la HCV con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: Interferon- α -2a, Interferon- α -2b, Interferon- α con1, Interferon- α -n1, interferon- α -2a pegilado, interferon- α -2b pegilado, ribavirin, peginterferon alfa - 2b + ribavirin, ácido ursodeoxicólico, ácido glicirrizico, timalfasin, Maxamina, VX-497 y cualesquiera compuestos que son empleados para tratar la HCV a través de la intervención con los siguientes objetivos: polimerasa de la HCV, proteasa de la HCV, helicasa de la HCV, e IRES (sitio interno de entrada al ribosoma) de la HCV.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la Fibrosis Pulmonar Idiopática con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, albuterol, colquicina, sulfato de albuterol, digoxin, gamma interferon, succinato de metilprednisolona y sodio, lorazepam, furosemida, lisinopril, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropium, actinomicina d, alteplasa, propionato de fluticasona, levofloxacina, sulfato de metaproterenol, sulfato de morfina, oxicodona HCl, cloruro de potasio, triamcinolona acetona, tacrolimus anhidro, calcio, interferon- α , metotrexato, micofenolato mofetil y gamma- interferon-1 β .

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para el infarto al miocardio con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser

combinado incluyen los siguientes: aspirina, nitroglicerina, metoprolol tartrato, enoxaparina sodio, heparina sodio, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sodio, lisinopril, isosorbida mononitrato, digoxin, furosemida, simvastatina, ramipril, tenecteplasa, enalapril maleato, torsemida, retavasa, losartan potasio, quinapril HCl/mag carb, bumetanida, alteplasa, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, tirofiban HCl m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartan, valsartan, clorhidrato de propranolol, fosinopril sodio, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolin sodio, sulfato de atropina, ácido aminocapróico, espironolactona, interferon, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato de sodio, dobutamina HCl, alprazolam, pravastatina sodio, atorvastatina de calcio, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, isosorbida dinitrato, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimibe / simvastatina, avasimibe, y cariporida.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la psoriasis con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: calcipotrieno, propionato de clobetasol, triamcinolona acetona, propionato de halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, betametasona diprop aumentada, fluocinolona acetona, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato de mometasona, quetoconazol, pramoxina / fluocinolona, valerato de hidrocortisona, flurandrenolida, urea, betametasona, propionato de clobetasol / emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de hulla, diacetato de diflorasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxsalen, hc / bismuto subgal / znox / resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, bloqueador solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de hulla, alquitrán de hulla / ácido salicílico, alquitrán de hulla / ácido salicílico / azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida / emoliente, aceite mineral / aceite de ricino / na lact, aceite mineral / aceite de cacahuete, petróleo / miristato de isopropilo, psoralen, ácido salicílico, jabón / tribromsalan, timerosal / ácido bórico, celecoxib, infliximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, y sulfasalazina.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la artritis psoriática con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser

combinado incluyen los siguientes: metotrexato, etanercept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomida, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxiclороquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato,

5 triamcinolona acetónida, diclofenaco, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenaco de sodio, quetoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetin sodio, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenaco sodio / misoprostol, fluocinonida, sulfato de glucosamina, tiomalato de sodio y oro, hidrocodona bitartrato / apap, ibuprofeno, risedronato de sodio, sulfadiazina, tioguanina,

10 valdecoxib, alefacept y efalizumab.

Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la restenosis con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, ABT-578, y acetaminofén.

15 Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos para la ciática con los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: hidrocodona bitartrato / apap, rofecoxib, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl / acetaminofén, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de

20 codeína / apap, tramadol hcl / acetaminofén, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenaco de sodio, gabapentina, dexametasona, carisoprodol, quetorolac trometamina, indometacina, acetaminofén, diazepam, nabumetona, oxicodona HCl, tizanidina HCl, diclofenaco sodio / misoprostol, napsilato de propoxifeno /

25 apap, asa / oxicod / oxicodona ter, ibuprofeno / hidrocodona bit, tramadol HCl, etodolac, propoxifeno HCl, amitriptilina HCl, carisoprodol / codeína fos / asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno de sodio, citrato de orfenadrina, y temazepam.

Ejemplos preferidos de agentes terapéuticos para SLE (Lupus) con

30 los cuales un compuesto de la Fórmula I puede ser combinado incluyen los siguientes: AINEs, por ejemplo, diclofenaco, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; anti-malariales, por ejemplo, hidroxiclороquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida,

35 dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept®. Un compuesto de la Fórmula I

también puede ser combinado con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran® y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como los inhibidores de la enzima que

5 convierte la IL-1 β y la IL-1ra. Un compuesto de la Fórmula I también puede ser empleado con inhibidores de señalización de células T, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa; o moléculas que tienen como objetivo las moléculas de activación de las células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Un

10 compuesto de la Fórmula I puede ser combinado con IL-11 o anticuerpos anti-citoquina, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFN γ), o anticuerpos de receptores anti-receptores, por ejemplo, el anticuerpo del receptor anti-IL-6 y anticuerpos para moléculas de la superficie de células B. Un compuesto de la Fórmula I también puede ser empleado con LJP 394

15 (abetimus), agentes que agoten o inactiven las células B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), linfoestat-B (anticuerpo anti-BlyS), antagonistas del TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, HUMIRA^{MR} (Patente de Estados Unidos No. US 6,090,382;), CA2 (REMICADE^{MR}), CDP 571, TNFR-Ig constructos, (p75TNFR-IgG (ENBRELE^{MR}) y p55TNFR-IgG

20 (LENERCEPT^{MR}).

En las composiciones de la presente invención, el compuesto activo puede, si se desea, estar asociado con otros ingredientes compatibles farmacológicamente activos. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser administrados en combinación con otro agente terapéutico que

25 es conocido por tratar una enfermedad o condición aquí descrita. Por ejemplo, con uno o más agentes farmacéuticos adicionales que inhiben o evitan la producción de VEGF o angiopoyetinas, atenuan las respuestas intracelular a VEGF o angiopoyetinas, bloquean la transducción de señales intracelulares, inhiben la hiperpermeabilidad vascular, reducen la

30 inflamación, o inhiben o evitan la formación de edema o neovascularización. Los compuestos de la invención pueden ser administrados antes de, después de o simultáneamente con el agente farmacéutico adicional, cualquiera que sea el curso de administración apropiado. Los agentes farmacéuticos adicionales incluyen, pero no se limitan a, esteroides anti-

35 edémicos, AINES, inhibidores de ras, agentes anti-TNF, agentes anti-IL1, antihistaminas, antagonistas de PAF, inhibidores de COX-1, inhibidores de COX-2, inhibidores de la NO sintasa, inhibidores de Akt/PTB, inhibidores de

IGF-1R, inhibidores de PKC, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores. Los compuestos de la invención y los agentes farmacéuticos adicionales actúan ya sea de forma aditiva o sinérgica. De este modo, De este modo, la administración de tal
5 combinación de sustancias que inhiben la angiogénesis, la hiperpermeabilidad vascular y/o inhiben la formación de edema puede proporcionar mayor alivio de los efectos perjudiciales de un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis, hiperpermeabilidad vascular o edema que la administración de cualquier sustancia sola. En el tratamiento de
10 trastornos malignos, las combinaciones con quimioterapias antiproliferativas o citotóxicas o la radiación son incluidas en el alcance de la presente invención.

Uno o más compuestos de la invención pueden ser administrados a un paciente humano por sí mismos o en composiciones farmacéuticas
15 donde ellos son mezclados con portadores o excipiente(s) biológicamente adecuados en dosis para tratar o mejorar una enfermedad o condición como se describió aquí. Las mezclas de estos compuestos también pueden ser administradas al paciente como una mezcla simple o en composiciones farmacéuticas adecuadamente formuladas. Una dosis terapéuticamente
20 efectiva hace referencia a esa cantidad del compuesto o compuestos suficiente para resultar en la prevención o atenuación de una enfermedad o condición como se describió aquí. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente solicitud pueden ser halladas en referencias bien conocidas para una persona versada en la
25 materia, tales como "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, última edición.

Composiciones farmacéuticas y Modos de Administración

Las rutas adecuadas de administración pueden, por ejemplo, incluir administración oral, gotas para los ojos, rectal, transmucosa, tópica, o
30 intestinal; entrega parenteral, incluyendo inyecciones intramuscular, subcutánea, intramedular, al igual que inyecciones intratecal, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular.

De forma alternativa, una persona puede administrar el compuesto en una forma local más que sistémica, por ejemplo, por medio de la inyección
35 del compuesto directamente en un sitio edematoso, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida.

Adicionalmente, una persona puede administrar el medicamento en un sistema de entrega dirigida del medicamento, por ejemplo, en un liposoma recubierto anticuerpo específico de células endoteliales.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden
5 ser fabricadas en una forma que es, por sí misma, conocida, por ejemplo, por medio de procesos de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, lixiviación, emulsificación, encapsulación, entrapamiento o liofilización convencionales.

Las composiciones farmacéuticas para ser empleadas de acuerdo
10 con la presente invención pueden, de este modo, ser formuladas de una manera convencional empleando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos dentro de las preparaciones que pueden ser empleadas farmacéuticamente. La formulación apropiada es
15 dependiente de la ruta de administración escogida.

Para la inyección, los agentes de la invención pueden ser formulados en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones amortiguadoras fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o la solución amortiguadora salina fisiológica. Para la
20 administración transmucosa, los penetrantes apropiados para la barrera a ser permeada son empleados en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

Para la administración oral, los compuestos pueden ser formulados fácilmente al combinar los compuestos activos con portadores
25 farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención sean formulados como tabletas, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones sólido – líquido, suspensiones y similares, para la ingesta oral por un paciente a ser tratado. Las preparaciones farmacéuticas para uso
30 oral pueden ser obtenidas al combinar el compuesto activo con un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de tabletas o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo
35 lactosa, sucrosa, manitol, o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-

celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, agentes desintegrantes pueden ser adicionados, tales como la polivinil pirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

- 5 Los núcleos de las grageas son proporcionados con recubrimientos adecuados. Para este propósito, las soluciones concentradas de azúcar pueden ser empleadas, las cuales pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, carbopol gel, polietilen glicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacado, y solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados. Colorantes o pigmentos pueden ser adicionados a las
- 10 coberturas de las tabletas o de las grageas para su identificación o para caracterizar las diferentes combinaciones de las dosis del compuesto activo.

- Las preparaciones farmacéuticas que pueden ser empleadas oralmente incluyen cápsulas de empuje – ajuste elaboradas con gelatina, al
- 15 igual que cápsulas suaves, selladas, elaboradas con gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje – ajuste pueden contener los ingredientes activos en mezcla con relleno tal como lactosa, aglomerantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las
- 20 cápsulas suaves, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilen glicoles líquidos. Además, los estabilizantes pueden ser adicionados. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosis adecuadas para tal administración.

- 25 Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas en forma convencional.

- Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención son convenientemente entregados en la forma de una presentación de atomizador en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un adecuado propulsor, por
- 30 ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluoro-metano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada al proporcionar una válvula para la entrega de una cantidad medida. Las
- 35 cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para ser empleada en un inhalador o insuflador puede ser formulada conteniendo una mezcla en

polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden ser formulados para administración parenteral por medio de inyección, por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de unidad de dosificación, por ejemplo en ampollas o en recipientes multi-dosis, con un preservativo añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en formas solubles en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden ser preparadas como suspensiones apropiadas de inyecciones oleosas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de ajonjolí, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como el oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas de inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede también contener estabilizantes adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

De manera alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también pueden ser formulados en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, conteniendo bases convencionales de supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden ser formulados como una preparación de depósito. Tales formulaciones de actuación prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente por inyección intramuscular). De este modo, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de

intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Un ejemplo de un portador farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema cosolvente que comprende alcohol bencílico, un tensoactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua, y una fase acuosa. El sistema cosolvente puede ser el sistema co-solvente VPD. El VPD es una solución de alcohol bencílico al 3% p/v, 8% p/v del tensoactivo no polar polisorbato 80, y polietilen glicol 400 al 65% p/v, llevados a volumen en etanol absoluto. El sistema co-solvente VPD (VPD:5W) consiste de VPD diluido 1:1 con una dextrosa al 5% en solución acuosa. Este sistema co-solvente disuelve compuestos hidrofóbicos bien, y produce por sí mismo baja toxicidad en la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema co-solvente pueden ser variadas considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes del cosolvente puede ser variada: por ejemplo, otros tensoactivos no polares de baja toxicidad pueden ser empleados en lugar del polisorbato 80; el tamaño de la fracción de polietilen glicol puede ser variado; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar el polietilen glicol, por ejemplo polivinil pirrolidona; y otros azúcares y polisacáridos pueden substituir la dextrosa.

De manera alternativa, otros sistemas de entrega para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos pueden ser empleados. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de entrega para medicamentos hidrofóbicos. Ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido también pueden ser empleados, aunque usualmente con el costo de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden ser entregados empleando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida han sido establecidos y son bien conocidos por aquellos versados en la materia. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos por unas pocas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, estrategias adicionales para la estabilización de la proteína pueden ser empleadas.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes adecuados en fase sólida o en gel. Ejemplos de

tales portadores o excipientes incluyen pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilen glicoles.

5 Muchos de los compuestos de la invención pueden ser proporcionados como sales con iones contrarios farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden ser formadas con muchos ácidos incluyendo pero sin limitarse a clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienen la
10 tendencia a ser más solubles en solventes acuosos u otros protónicos que son las formas correspondientes de la base libre.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos son están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito pretendido. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente
15 efectiva significa una cantidad efectiva para prevenir el desarrollo de o aliviar los síntomas existentes del sujeto a ser tratado. La determinación de las cantidades efectivas está bien dentro de la capacidad de aquellos versados en la materia.

Dosificación

20 Para cualquier compuesto empleado en un método de la presente invención, la dosis terapéuticamente efectiva puede ser estimada inicialmente de los ensayos celulares. Por ejemplo, una dosis puede ser formulada en modelos celulares y animales para lograr un rango de concentración en la circulación que incluya la EC_{50} como se determina en
25 los ensayos celulares (esto es, la concentración del compuesto de ensayo que logra una inhibición equivalente a la mitad del máximo de una actividad dada del receptor). En algunos casos, esto es apropiado para determinar la EC_{50} en presencia de 3 a 5% de albúmina de suero dado que tal determinación aproxima los efectos aglomerantes de la proteína plasmática
30 en el compuesto. Tal información puede ser empleada para determinar más precisamente las dosis útiles en los humanos. Además, los compuestos ventajosos para la administración sistémica modulan, de manera efectiva, los receptores de la familia de la E1P en células intactas a niveles que son logrados, de manera segura, en el plasma.

35 Una dosis terapéuticamente efectiva hace referencia a esa cantidad del compuesto que resulta en el mejoramiento de los síntomas en un paciente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden

ser determinadas por medio de procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la ED₅₀ (dosis efectiva para una respuesta del 50% del máximo). La proporción de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede ser expresada como la proporción entre la MTD y la ED₅₀. Los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos son los preferidos. Los datos obtenidos a partir de estos ensayos de cultivos celulares y estudios animales pueden ser empleados en la formulación de un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra, preferiblemente, dentro de un rango de concentraciones en la circulación que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. La formulación exacta, ruta de administración y dosificación pueden ser escogidas por el médico individual en vista de la condición del paciente (Ver, por ejemplo, Fingl y otros, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Capítulo 1, página 1). En el tratamiento de crisis, la administración de un bolo agudo o una infusión que se acerca a la MTD puede ser ventajosa para obtener una respuesta rápida.

La cantidad y el intervalo de la dosis pueden ser ajustados individualmente para proporcionar niveles en el plasma de la mitad activa que sean suficientes para modular los receptores de la familia de la E1P, o la concentración mínima efectiva (MEC). El MEC variará para cada compuesto pero puede ser estimada a partir de los datos *in vitro*; por ejemplo, la concentración necesaria para lograr una inhibición de 50 - 90% de la unión del ligando natural empleando los ensayos aquí descritos. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y de la ruta de administración. Sin embargo, los ensayos o bioensayos de HPLC pueden ser empleados para determinar las concentraciones en el plasma.

Los intervalos de dosificación también pueden ser determinados empleando el valor de MEC. Los compuestos deben ser administrados empleando un régimen que mantiene los niveles en plasma por encima del MEC para 10 - 90% del tiempo, preferiblemente entre 30 - 90% y más preferiblemente entre 50 - 90% hasta que el mejoramiento deseado de los síntomas sea logrado. En casos de administración local o ingesta selectiva,

la concentración efectiva local del medicamento puede no estar relacionada con la concentración en el plasma.

La cantidad de la composición administrada será, por supuesto, dependiente del sujeto a ser tratado, del peso del sujeto, de la gravedad de la aflicción, la manera de administración y el juicio del médico que la prescribe.

Las composiciones pueden, si se desea, ser presentadas en paquetes o dispositivos dispensadores que pueden contener una o más formas unitarias de dosificación que contienen el ingrediente activo. El paquete puede, por ejemplo, comprender películas metálicas o plásticas, tales como un paquete blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para su administración. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un portador farmacéuticamente compatible también pueden ser preparadas, colocadas en un recipiente apropiado, y etiquetadas para el tratamiento de una condición indicada.

Formulaciones Ejemplares

En algunas formulaciones, puede ser benéfico usar los compuestos de la presente invención en la forma de partículas de tamaño muy pequeño, por ejemplo como las obtenidas por medio de molienda por energía fluida.

El uso de los compuestos de la presente invención en la fabricación de composiciones farmacéuticas es ilustrado por la siguiente descripción. En esta descripción, el término “compuesto activo” denota cualquier compuesto de la invención pero particularmente cualquier compuesto que sea el producto final de uno de los Ejemplos precedentes.

a) Cápsulas

En la preparación de las cápsulas, 10 partes por peso del compuesto activo y 240 partes por peso de lactosa pueden ser desagregadas y mezcladas. La mezcla puede ser puesta dentro de cápsulas de gelatina dura, cada cápsula conteniendo una dosis unitaria o parte de una dosis unitaria del compuesto activo.

b) Tabletas

Las tabletas pueden ser preparadas, por ejemplo, a partir de los siguientes ingredientes:

	<u>Partes por peso</u>
Compuestos activo	10
Lactosa	190

Almidón de maíz	22
Polivinilpirrolidona	10
Estearato de magnesio	3

El compuesto activo, la lactosa y algo del almidón pueden ser
5 desagregados, mezclados y la mezcla resultante puede ser granulada con
una solución de la polivinilpirrolidona en etanol. El granulado seco puede ser
mezclado con el estearato de magnesio y el resto del almidón. La mezcla es
luego comprimida en una máquina de empastillado para dar tabletas, cada
una de las cuales conteniendo una dosis unitaria o una parte de una dosis
10 unitaria del compuesto activo.

c) Tabletetas con cubierta entérica

Las tabletetas pueden ser preparadas por medio del método descrito
en (b) anteriormente. Las tabletetas pueden ser recubiertas con cubierta
entérica en una forma convencional empleando una solución de acetato
15 ftalato de celulosa al 20% y ftalato de dietilo al 3% en etanol : diclorometano
(1:1).

d) Supositorios

En la preparación de supositorios, por ejemplo, 100 partes por peso
del compuesto activo pueden ser incorporadas en 1300 partes por peso de
20 base de triglicéridos para supositorios y la mezcla formada dentro de los
supositorios cada una conteniendo una cantidad terapéuticamente efectiva
del ingrediente activo.

La presente invención también comprende el uso de un compuesto
de la Fórmula I como un medicamento.

25 Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de
un compuesto de la Fórmula I o a sal del mismos en la fabricación de un
medicamento para tratar la hiperpermeabilidad vascular, los trastornos
dependientes de la angiogénesis, los trastornos proliferativos y/o los
trastornos del sistema inmunológico en mamíferos, particularmente seres
30 humanos.

La presente invención también proporciona un método para tratar la
hiperpermeabilidad vascular, la neovascularización inapropiada, las
enfermedades proliferativas y/o los trastornos del sistema inmunológico que
comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de
35 un compuesto de la Fórmula I a un mamífero, particularmente un ser
humano, con necesidad del mismo.

Las enseñanzas de todas las referencias, incluyendo los artículos de revistas, patentes, y solicitudes de patente publicadas, son incorporadas aquí por referencia en su totalidad.

5 **EJEMPLOS**

Los compuestos de la presente invención fueron sintetizados y su actividad ensayada como se describe a continuación.

Ensayos de GTP γ S del receptor de la E1P

El ensayo de unión del [^{35} S]GTP γ S fue llevado a cabo empleando tanto el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) como los métodos de filtración. Ambos formatos son ventajosamente corridos en placas de 96 pozos y utilizan membranas provenientes de líneas de células humanas CHO estables o transitorias que sobreexpresan E1P $_1$, E1P $_2$, E1P $_3$, E1P $_4$ o E1P $_5$. Las existencias de compuestos fueron llevadas hasta 10 mM empleando DMSO y las diluciones en serie fueron llevadas a cabo empleando DMSO al 100%. Los compuestos fueron transferidos a placas de 96 pozos para producir una concentración final de DMSO del 1% para todos los ensayos (1 μ l para un volumen de ensayo de 100 μ l). Las membranas congeladas fueron descongeladas y diluidas en una solución amortiguadora del ensayo que contenía HEPES 20 mM pH 7.4, BSA libre de ácidos grasos al 0.1%, NaCl 100 mM, MgCl $_2$ 5mM y GDP 10 μ M. Para el ensayo SPA, las membranas son premezcladas con perlas WGA-SPA para producir una concentración final por pozo de 5 μ g de membrana y 500 μ g de perlas. Para el ensayo de filtración, las membranas son adicionadas directamente a la placa de incubación a 5 μ g por pozo. El ensayo se inicia con la adición de 50 μ l de la membrana o de la mezcla membrana/perlas a cada pozo de la placa de ensayo. Después, 50 μ l de [^{35} S]GTP γ S 0.4nM son adicionados a cada pozo e incubados por 30 minutos. La unión no específica es medida empleando GTP γ S 10 μ M sin etiquetar. Para el ensayo SPA, las placas son centrifugadas y luego leídas en el Topcount. Para el ensayo de filtración, la placa es cosechada sobre placas de filtración GF-C empleando un cosechador Packard de 96 pozos.

Inhibición de la Unión [^{33}P]E1P para los Receptores de E1P

La unión del radio ligando fue llevada a cabo empleando membranas de células HEK transitoriamente transfectadas que sobreexpresan E1P₁, E1P₂, E1P₃, E1P₄ o E1P₅. Todos los compuestos son disueltos en DMSO y las diluciones en serie fueron llevadas a cabo en DMSO antes de la adición de la solución amortiguadora de ensayo. Las concentraciones finales de DMSO en el ensayo son del 1% (v/v). La [^{33}P]E1P es adquirida de Perkin Elmer y empleada a 50 pM en todos los ensayos. Las membranas congeladas son descongeladas y resuspendidas en solución amortiguadora del ensayo que contiene HEPES 50 mM pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM y BSA libre de ácidos grasos al 0.1%. Las membranas son adicionadas para dar 5 – 10 µg de membrana por pozo. La unión no específica es determinada en la presencia de E1P 1 µM fría. Las incubaciones son llevadas a cabo a temperatura ambiente por 45 – 60 minutos antes de filtrar sobre placas de filtración GF/C empleando un cosechador Packard de 96 pozos. Las placas son secadas antes de adicionar el Microscint a cada pozo, selladas y contadas en un Topcount.

Abreviaturas

20	acac	Acetilacetato
	ACN	Acetonitrilo
	9-BBN	9-Borabicyclononano
	BBr ₃	Tribromuro de borano
	BINAP	2,2' -Bis(difenilfosfino)-1,1' -binaftaleno
25	C ₂ H ₄	Etileno
	CuI	Yoduro de cobre (I)
	DBAD	Di- <i>tert</i> -butil azodicarboxilato
	DCC	Diciclohexil carbodiimida
	DCM	Diclorometano
30	DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
	DME	Dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	DMSO	Dimetil sulfóxido
35	DMSO-d ₆	DMSO deuterado
	Dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	(3-Dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida

	Et ₃ N	Trietilamina
	Et ₂ O	Dietil éter
	EtOAc	Acetato de etilo
	H ₂	Gas hidrógeno
5	HCl	Ácido clorhídrico
	HOAc	Ácido acético
	HOBt	1-hidroxi-1H-benzotriazol
	HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
	K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
10	LAH	Tetrahidroaluminato de Litio
	LCMS	Cromatografía líquida espectrometría de masas
	LDA	Diisopropilamida de Litio
	LiHMDS	Hexametildisilazida de Litio
	MgSO ₄	Sulfato de magnesio
15	MeOH-d ₄	Metanol deuterado
	MeOH	Metanol
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
	NaOH	Hidróxido de sodio
	NMO	N-metilmorfolina-N-óxido
20	Pd(FFe ₃) ₂ Cl ₂	Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
	FFe ₃	Trifenilfosfina
	PS-FFe ₃	Trifenilfosfina soportada en polímero
	Rh	Rodio
	RP	Fase reversa
25	R _t	Tiempo de retención
	(S)-BINAP	(5)-(-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno
	TBAF	Tetrabutylamoniofluoruro
	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
30	TLC	Cromatografía de capa delgada

MÉTODOS ANALÍTICOS

Los datos analíticos se definen ya sea dentro de los procedimientos generales o en las tablas de los ejemplos. A menos que se establezca de otra forma, todos los datos de RMN H¹ o C¹³ fueron recolectados en un instrumento Varian Mercury Plus 400 MHz o un Bruker DRX 400 MHz; los desplazamientos químicos son citados en partes por millón (ppm). Los datos

analíticos de la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) son ya sea detallados dentro del experimento o referenciados a la tabla de condiciones de HPLC, empleando la letra inferior del método del caso en la Tabla 1.

5

Tabla 1. Lista de métodos de HPLC

Método	Condiciones de HPLC
	A menos que se indique de otra forma, la fase móvil A fue acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B fue acetonitrilo grado HPLC
a	5 – 95% de B durante 3.7 minutos con un sostenimiento a 95% de B por 1 minuto (velocidad de flujo 1.3 mL/min). Columna 4.6 x 50 mm Waters Zorbax XDB C18 (partículas de µm). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección por dispersión de luz con evaporación (ELSD) al igual que ionización con electroatomizador pos/neg.
b	30% a 95% de B durante 2.0 minutos; 95% de B por 3.5 minutos a 1.0 mL/minuto; UV λ = 190 – 400 NM; columna 4.6 x 30 mm Vydac Genesis C8 (partículas de 4 µm); los métodos de detección son arreglo de diódos (DAD) y detección por dispersión de luz con evaporación (ELSD) al igual que ionización con electroatomizador pos/neg.
c	5 - 95% de B durante 2.7 minutos con un sostenimiento a 95% de B por 1.0 minutos (velocidad de flujo 1.3 mL/minuto en una columna 4.6 x 30 mm Vydac Genesis C8 (partículas de 4 µm). Los métodos de detección son arreglo de diódos (DAD) registrando 250 nm (8 nm BW) e ionización química a presión atmosférica (APCI) pos/neg.
d	5 - 95% de B durante 3.7 minutos con un sostenimiento a 95% de B por 1 minuto (velocidad de flujo 1.3 mL/minuto). Columna 4.6 x 50 mm Waters Zorbax XDB C18 (partículas de 5 µm). Los métodos de detección son arreglo de diódos (DAD) y detección por dispersión de luz con evaporación (ELSD) al igual que ionización química a presión atmosférica (APCI) pos/neg.
e	5 - 60% de B durante 1.5 minutos luego 60 - 95% de B a 2.5

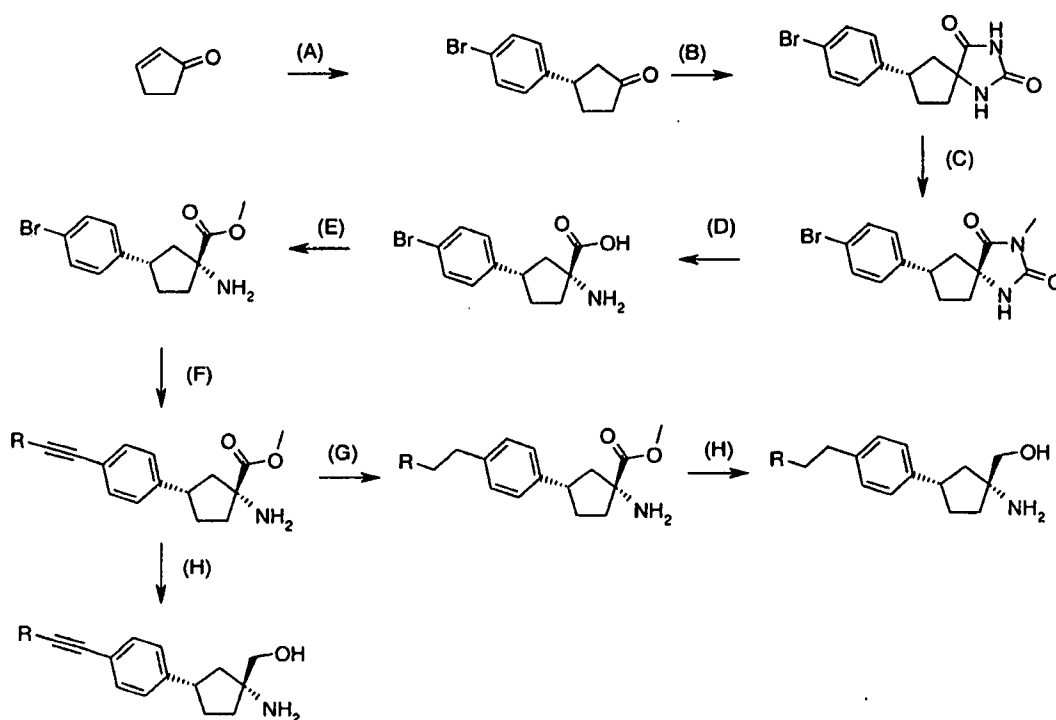
	minutos con un sostenimiento a 95% de B por 1.2 minutos (velocidad de flujo 1.3 mL/minuto). Columna 4.6 x 30 mm Vydac Genesis C8 (partículas de 4 µm). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección por dispersión de luz con evaporación (ELSD) al igual que ionización con electroatomizador pos/neg.
f	30 - 95% de B en 2 minutos, luego sostenimiento a 95% de B a 5.7 minutos (velocidad de flujo 1 mL/minuto). La fase móvil A era acetato de amonio 10 mM, la fase móvil B era acetonitrilo grado HPLC. La columna empleada para la cromatografía fue una columna 4.6 x 30 mm Vydac Genesis C8 (partículas de 4 µm). Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección por dispersión de luz con evaporación (ELSD) al igual que ionización con electroatomizador pos/neg.
g	La columna empleada para la cromatografía es una columna 4.6 x 30 mm Vydac Genesis C8 (partículas de 4 µm). El gradiente fue 5 - 60% de B en 1.5 minutos luego 60 - 95% de B a 2.5 minutos con un sostenimiento a 95% de B por 1.2 minutos (velocidad de flujo 1.3 mL/minuto). La fase móvil A era agua con ácido fórmico al 0.1%, la fase móvil B era acetonitrilo grado HPLC. Los métodos de detección son arreglo de diodos (DAD) y detección por dispersión de luz con evaporación (ELSD) al igual que ionización con electroatomizador pos/neg.

ESQUEMAS SINTÉTICOS GENERALES

Los esquemas sintéticos generales que fueron utilizados para construir la mayoría de los compuestos revelados en esta solicitud son descritos a continuación en (Esquemas 1 – 5).

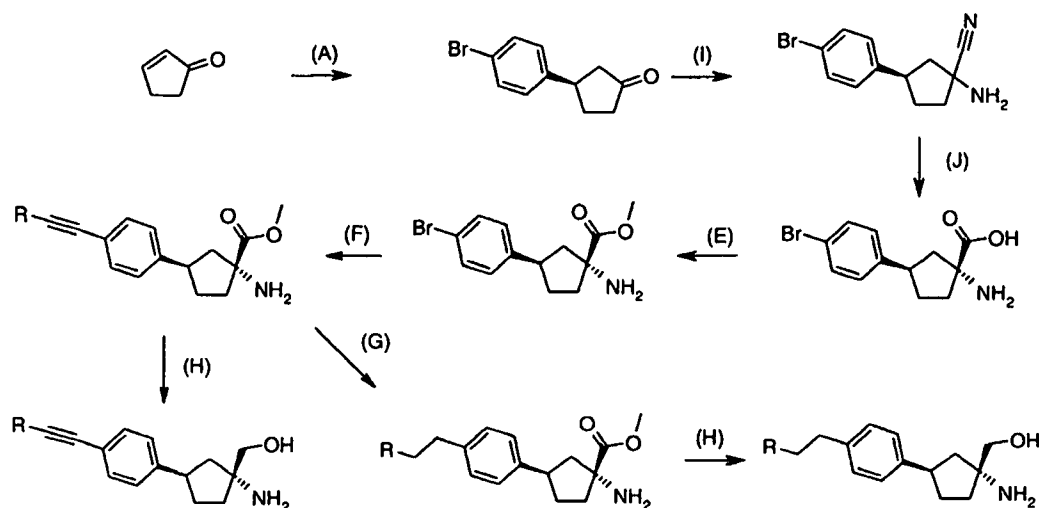
Esquema 1. Ruta sintética general para ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-fenil substituido-ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, B, C, D, E, F, G, H)

(Los procedimientos generales son anotados en paréntesis).



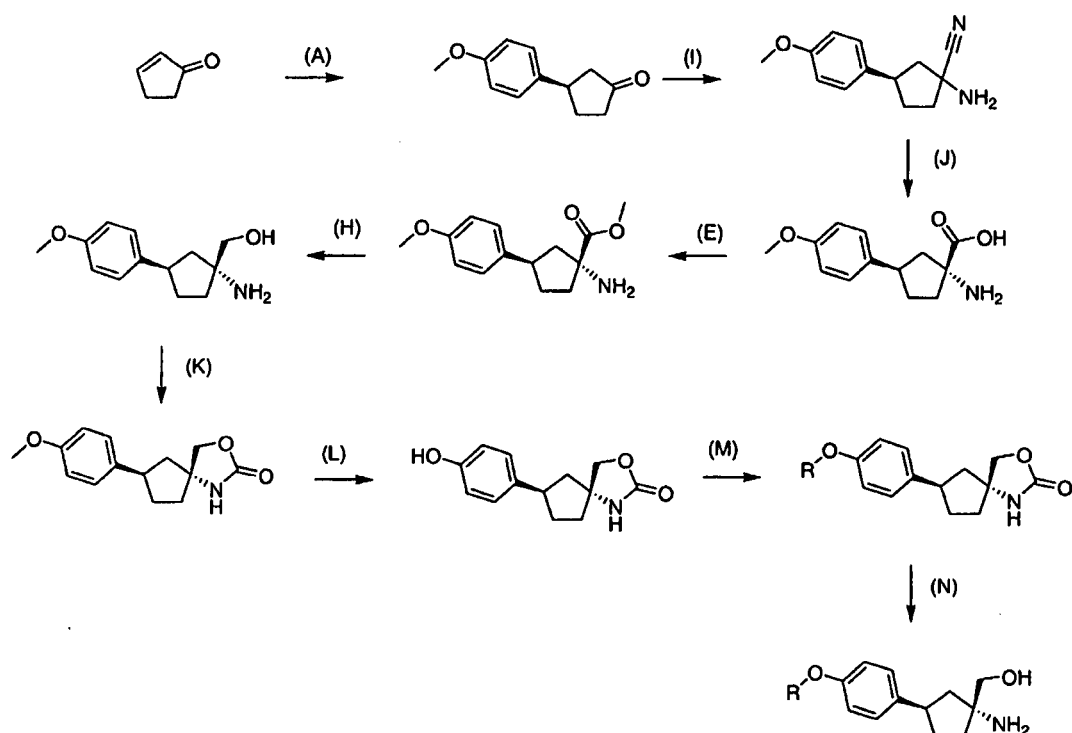
Esquema 2. Ruta sintética general para ((1*R*,3*R*)-1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, I, J, E, F, G, H)

(Los procedimientos generales son anotados en paréntesis).



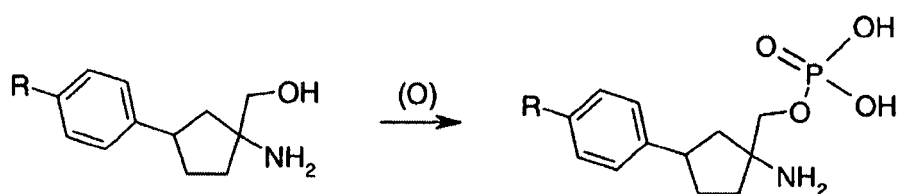
Esquema 3. Ruta sintética general para ((1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-substituido-oxifenil)ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, I, J, E, H, K, L, M, N)

(Los procedimientos generales son anotados en paréntesis).



Esquema 4. Ruta sintética general para (1-amino-3- fenil sustituido -ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato (procedimiento general O)

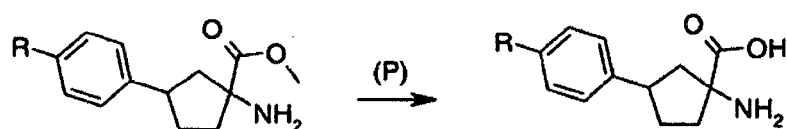
5 (Los procedimientos generales son anotados en paréntesis).



Esquema 5. Ruta sintética general para el ácido 1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentanocarboxílico (procedimiento general P)

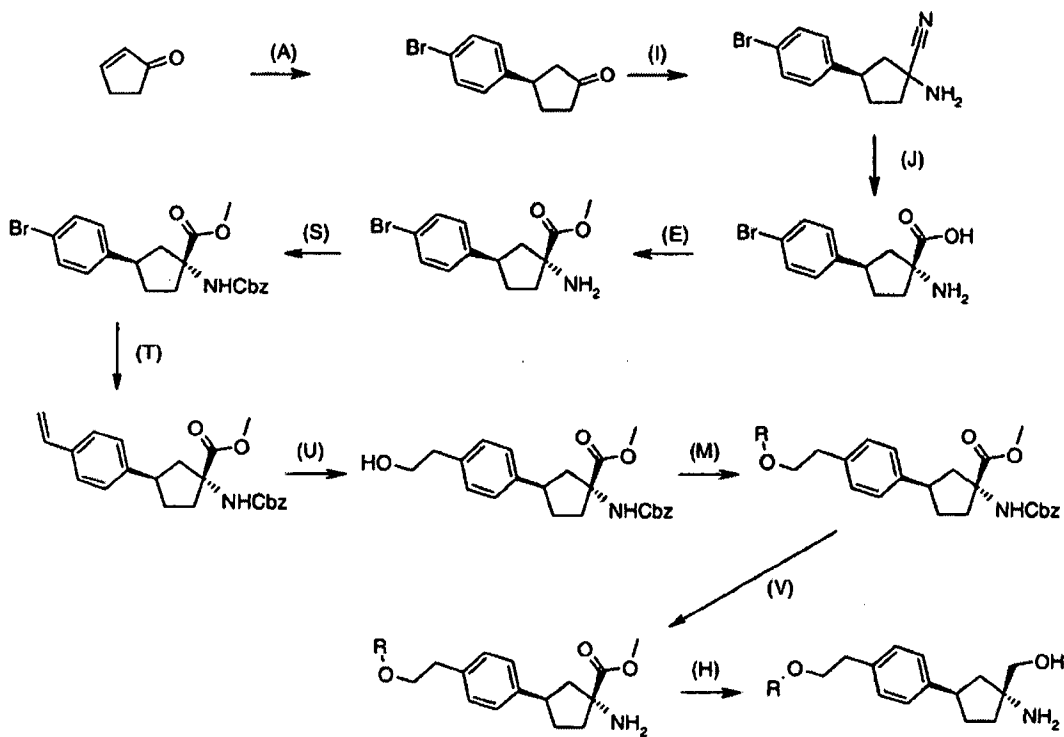
10

(Los procedimientos generales son anotados en paréntesis).



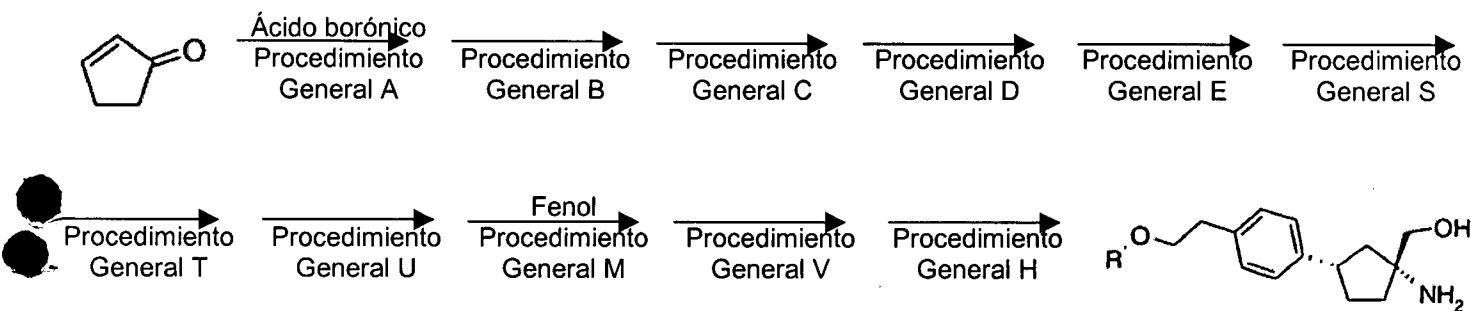
Esquema 6. Ruta sintética general para ((1R,3R)-1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, I, J, E, S, T, U, M, V, H)

(Los procedimientos generales son anotados en paréntesis).



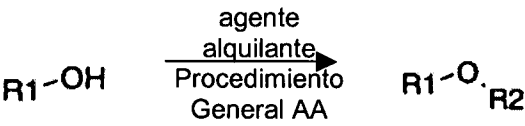
Esquema 7. Ruta sintética general para ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, B, C, D, E, S, T, U, M, V, H)

5



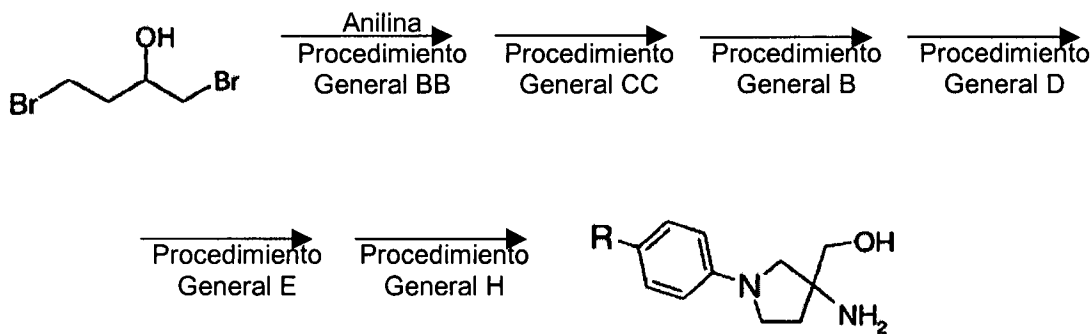
Esquema 8. Ruta sintética general para preparación de éteres

10

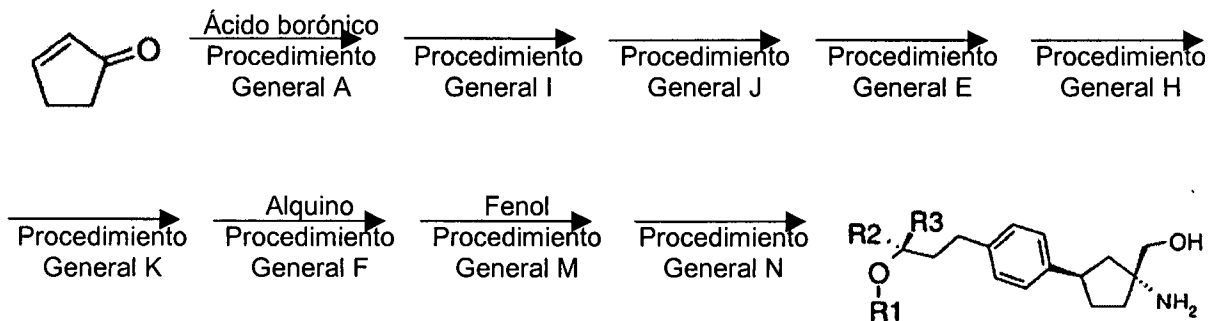


Esquema 9. Ruta sintética general para (3-amino-1-fenil sustituido-pirrolidin-3-il) - metanol (procedimientos generales BB, CC, B, D, E, H)

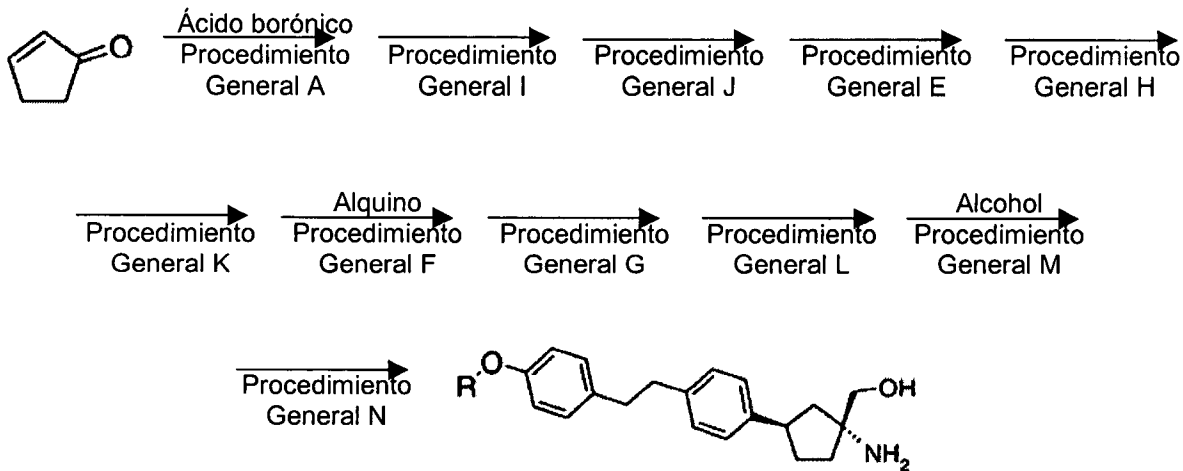
15



Esquema 10. Ruta sintética general para ((1*R*,3*R*)-1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, I, J, E, H, K, F, M, N)



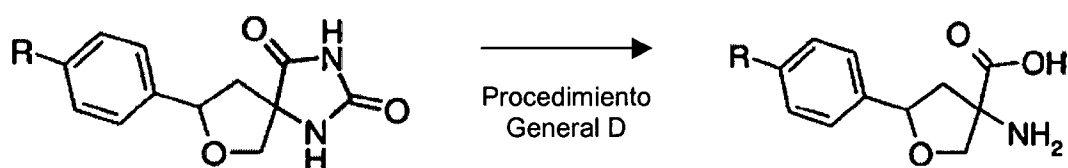
Esquema 11. Ruta sintética general para ((1*R*,3*R*)-1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentil)metanol (procedimientos generales A, I, J, E, H, K, F, G, L, M, N)



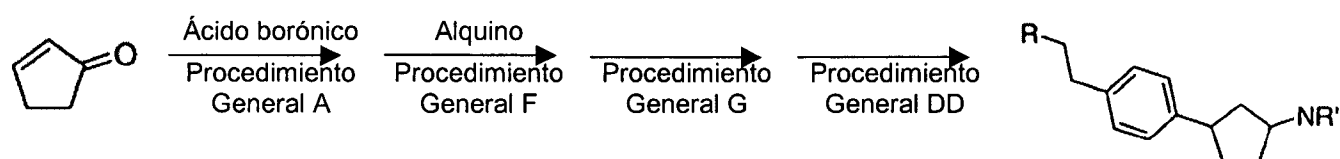
15

Esquema 12. Ruta sintética general para el ácido 3-amino-5-fenil sustituido-tetrahydro-furano-3- carboxílico (procedimiento general D)

20

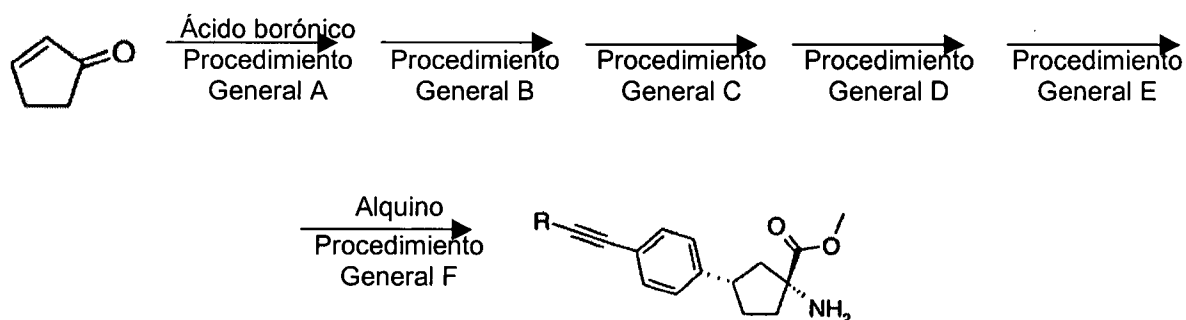


Esquema 13. Ruta sintética general para 3-fenil sustituido-ciclopentilamina sustituida (procedimientos generales A, F, G, DD)



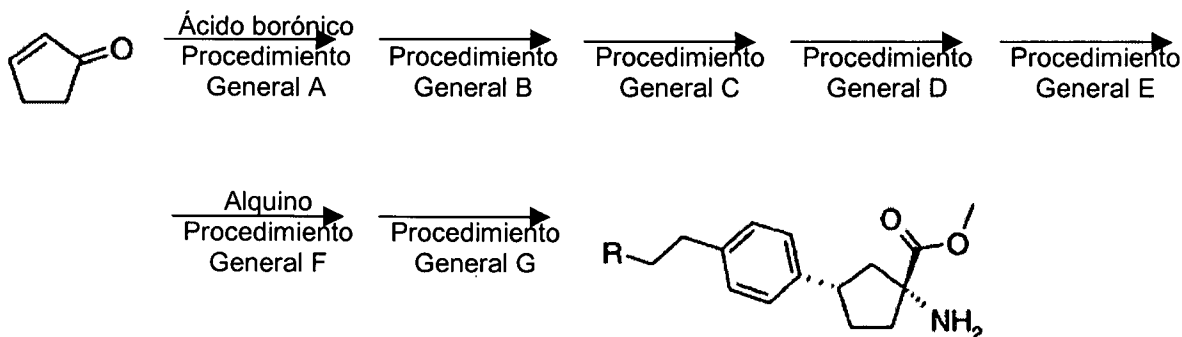
5

Esquema 14. Ruta sintética general para éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-fenil sustituido)-ciclopentanocarboxílico (procedimientos generales A, B, C, D, E, F)



10

Esquema 15. Ruta sintética general para el éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-fenil sustituido-ciclopentanocarboxílico (procedimientos generales A, B, C, D, E, F, G)



15

LISTADO DE PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento general A: Adición de Michael a una cetona insaturada alfa-beta.

20

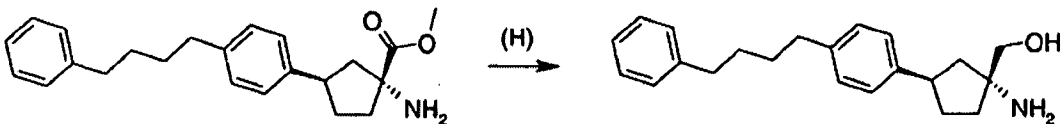
88

- Procedimiento general B: Formación de una hidantoína a partir de una cetona.
- Procedimiento general C: Formación de una hidantoína N-alquilada.
- Procedimiento general D: Hidrólisis de un hidantoína al aminoácido
- 5 correspondiente.
- Procedimiento general E: Formación de un éster a partir de un ácido.
- Procedimiento general F: Acoplamiento cruzado a un bromuro de arilo.
- Procedimiento general G: Reducción de un alquino.
- Procedimiento general H: Reducción de un éster al alcohol.
- 10 Procedimiento general I: Formación de un amino-nitrilo a partir de una cetona.
- Procedimiento general J: Hidrólisis de un nitrilo al ácido correspondiente.
- Procedimiento general K: Formación de un oxazolidinona a partir de un amino-alcohol.
- 15 Procedimiento general L: Desprotección de un metil-éter.
- Procedimiento general M: Alquilación de un grupo hidroxil.
- Procedimiento general N: Hidrólisis de una oxazolidinona.
- Procedimiento general O: Fosforilación de un alcohol seguido por desprotección.
- 20 Procedimiento general P: Hidrólisis de un éster al ácido.
- Procedimiento general Q: Alquilación del fenol
- Procedimiento general R: Reducción del ácido carboxílico
- Procedimiento general S: Protección Cbz de una amina.
- Procedimiento general T: Acoplamiento cruzado de un bromuro de arilo a un
- 25 ácido borónico.
- Procedimiento general U: Reacción de hidrobromación de un alqueno.
- Procedimiento general V: Desprotección de un grupo Cbz de una amina.
- Procedimiento general W: Síntesis de una cetona insaturada alfa-beta
- Procedimiento general X: Adición de un reactivo organometálico a un éster
- 30 Procedimiento general Y: Conversión de un alcohol terciario a un alcano
- Procedimiento general Z: Hidratación de un alquino
- Procedimiento general AA: Síntesis de un alquiléter
- Procedimiento general BB: Síntesis de un N-aril prolinol
- Procedimiento general CC: Oxidación de un alcohol a la cetona
- 35 Procedimiento general DD: Aminación Reductiva sobre una Cetona

EJEMPLO DE USO DE LOS PROCEDIMIENTOS GENERALES

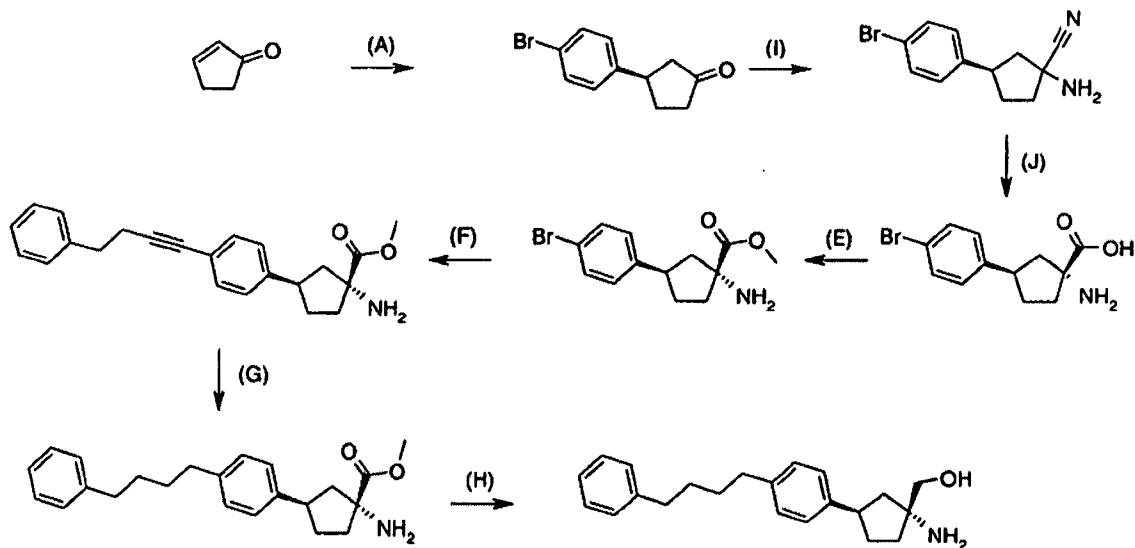
Los códigos de letras de los procedimientos generales constituyen una ruta sintética al producto final. Un ejemplo trabajado de cómo la ruta es determinada es dado a continuación empleando el Ejemplo D.2 como una

5 ilustración no limitante. La síntesis del Ejemplo D.2 fue completada empleando el procedimiento general H como se detalló en Tabla D, esto es,



10 El material de partida fue preparado empleando la ruta (A, B, I, J, E, F, G) (como se detalló en la Tabla C). Esto se traduce en la siguiente secuencia, en donde el material éster de partida empleado en el procedimiento general H es el producto de seguir los procedimientos A, I, J, E, F y G, en el orden

15



PROCEDIMIENTOS GENERALES

Los siguientes describen los métodos sintéticos ilustrados por los anteriores esquemas de Procedimientos Generales y son seguidos por un

20 ejemplo de un compuesto que fue sintetizado por medio del Procedimiento general. Ninguna de las condiciones y reactivos específicos anotados en los siguientes son para ser interpretados como limitantes del alcance de la presente invención y son proporcionados solo para propósitos ilustrativos.

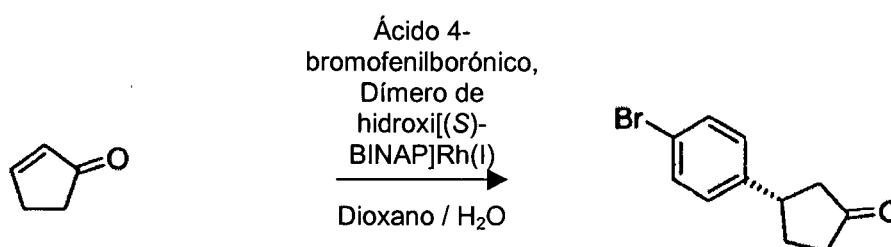
25

Procedimiento general A: Adición de Michael a una cetona insaturada alfa-beta

Una solución de ácido fenil borónico sustituido (1- 3 equivalentes, preferiblemente 1.5 equivalentes) y un catalizador de rodio tal como el dímero de hidroxil[(S)-BINAP]rodio(I), o el dímero de Rh(acac)(C₂H₄)₂/(R)-BINAP (preferiblemente hidroxil[(S)-BINAP]rodio(I) para el producto (S), Rh(acac)(C₂H₄)₂/(R)-BINAP para el producto (R)) (1 - 5 mol %, preferiblemente 1.25 mol %) en un solvente orgánico (tal como tetrahidrofurano, o dioxano) (preferiblemente dioxano) y agua es desgasificada con nitrógeno. 2- ciclopenten-1-ona es adicionada a la mezcla. La reacción es agitada a alrededor de 20 - 100 °C (293,15 - 373,15 °K) (preferiblemente alrededor de 35 °C (308,15 °K)) por un periodo de 1- 24 horas (preferiblemente alrededor de 16 horas) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción es concentrada bajo presión reducida y el producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida.

Ejemplificación del Procedimiento General A:

Preparación de (S)-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanona



20

Un frasco de base redonda de tres cuellos de 3L equipado con sonda de temperatura y generador de burbujas de nitrógeno fue cargado con ácido 4-bromofenilborónico (100 g, 498 mmol) y dímero de hidroxil [(S)-BINAP]rodio(I) (6.20 g, 4.17 mmol) en dioxano (1667 mL) y agua (167 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue desgasificada con nitrógeno y la 2-ciclopenten-1-ona (27.8 mL, 332 mmol) fue adicionada en una porción. La mezcla fue desgasificada adicionalmente por 5 minutos y calentada a 35 °C (308,15 °K) por alrededor de 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada. El residuo marrón fue tratado con EtOAc (500 mL) y filtrado. El filtrado fue lavado con una solución saturada de NaHCO₃ (500 mL) y salmuera (500 mL), secado

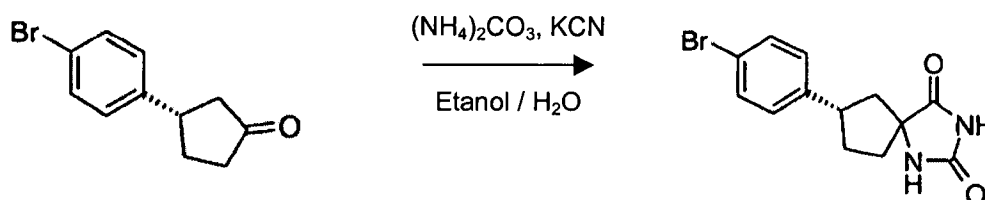
sobre MgSO_4 , filtrado, y concentrados para proporcionar un sólido marrón oscuro. El producto crudo de la reacción fue purificado por medio de cromatografía de gel de sílice (1: 9 EtOAc:heptano como eluyente). Las fracciones que contienen el producto fueron combinadas y concentradas para proporcionar (S)-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanona (70.4 g, 89 %, 95 %ee como se determinó por HPLC quiral) como un sólido de color marfil. LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.54$ min; m/z . ionización pobre; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ . 7.47 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.25 (m, 4H), 1.85 (m, 1H)

Procedimiento General B: Formación de una hidantoína a partir de una cetona

A una mezcla de carbonato de amonio (1- 10 equivalentes, preferiblemente 4.5 equivalentes) y una sal cianuro (tal como cianuro de potasio, o cianuro de sodio) (1- 3 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) en agua se adiciona una cetona (1 equivalente). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por un período de 2 - 40 horas (preferiblemente 16 horas). La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y el sólido es recolectado por filtración, lavado con agua para dar el producto crudo el cual puede ser purificado por medio de trituración con un solvente adecuado.

Ejemplificación del Procedimiento General B:

Preparación de (S)-7-(4-bromo-fenil)-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona



A un frasco de base redonda cargado con carbonato de amonio (268 g, 2.79 mol) y cianuro de potasio (44.4 g, 0.681 mol) fue adicionada agua (1500 mL, 82 mol). La mezcla fue calentada a 80 °C (353,15 °K) y una solución de (S)-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanona (148.09 g, 0.62 mol) en etanol (1500 mL, 25 mol) fue adicionada. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a

temperatura ambiente. La mezcla cruda de la reacción fue filtrada y lavada con agua. El sólido fue triturado con éter (1.5 L), filtrado, lavado con éter y secado al vacío para producir (S)-7-(4-bromo-fenil)-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona (181.29 g, 95 %) como una 1 : 1 mezcla de diastereoisómeros.

LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.24$ min; m/z : 307 (M-H)⁻; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.14-3.35 (m, 1H), 2.45(dd, 0.5H), 1.68-2.27 (m, 5.5H)

10 **Procedimiento General C: Formación de una hidantoína N-alkilada**

A un frasco que contiene la hidantoína (1 equivalente) se adiciona una base (tal como carbonato de potasio, o carbonato de sodio) (1- 3 equivalentes, preferiblemente 1.5 equivalentes) y un solvente orgánico (tal como DMF, o DMA) (preferiblemente DMF). La mezcla es agitada a temperatura ambiente por un período de 10 - 30 minutos (preferiblemente alrededor de 15 minutos), luego yoduro de metilo (1- 2 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) se adiciona. La reacción es agitada a temperatura ambiente por un período de 24 - 72 horas (preferiblemente alrededor de 48 horas). La mezcla de reacción es concentrada, enfriada con baño de agua - hielo y se adiciona agua. El precipitado es recolectado por filtración para dar el producto crudo. Los dos estereoisómeros pueden ser separados por cristalización.

Ejemplificación del Procedimiento General C:

25 **Preparación de (5R,7S)-7-(4-bromo-fenil)-3-metil-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona**



Al frasco que contiene (S)-7-(4-Bromo-fenil)-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona (1:1 mezcla de diastereoisómeros, 180.3 g, 0.583 mol) fue adicionado carbonato de potasio (120.9 g, 0.875 mol) seguido por DMF (1 L). Después de agitar por 15 minutos a temperatura ambiente, se adicionó yoduro de metilo (39.9 mL, 0.642 mol) en una

porción. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por alrededor de 48 horas. La mezcla de reacción fue parcialmente concentrada al vacío a 25 °C (298,15 °K), removiendo aproximadamente 400 mL de DMF y el exceso de yoduro de metilo. La mezcla cruda fue enfriada con un baño de hielo y

5 agua y se adicionó agua (2 L). Después de agitar por 1 hora, el precipitado blanco resultante fue filtrado y enjuagado con agua (1 L). La torta filtrante fue secada en vacío propio durante la noche para dar 220 g de (S)-7-(4-Bromo-fenil)-3-metil-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona cruda como una mezcla de diastereoisómeros.

10 Los dos diastereoisómeros pueden ser separados por cristalización como sigue: El material fue separado en 2 lotes de 110 g cada uno. El material crudo (110 g) fue suspendido en ACN (2.5 L), calentado a 70 °C (343,15 °K) hasta que ocurrió la disolución casi completa. El material fue filtrado rápidamente a 70 °C (343,15 °K) y enjuagado con ACN (2 x 500 mL)

15 a 70 °C (343,15 °K). Los filtrados combinados fueron recalentados a alrededor de 65 °C (338,15 °K) con agitación. Después de que una solución clara fue obtenida, a la mezcla se le permitió enfriarse lentamente a 50 °C (323,15 °K) a un punto en el que el material comenzó a abandonar la solución. A la solución se le permitió enfriar lentamente a 30 °C (303,15 °K)

20 con agitación (100 rpm). Después de envejecer por 2 horas, la solución fue filtrada y el sólido fue secado a 65 °C (338,15 °K) bajo vacío propio por tres horas para dar (5*R*,7*S*)-7-(4-bromo-fenil)-3-metil-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona (22.2 g, 12 %). (Nota: Durante un intento de recrystalizar a partir de acetonitrilo, una mezcla de las N-metil hidantoínas enriquecidas en el diastereoisómero-(*S,S*) (2:1 (*S,S*):(*R,S*)), una pequeña

25 cantidad de la (5*S*,7*S*)-7-(4-bromo-fenil)-3-metil-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona (40 mg) en forma pura fue aislada.)

LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.50 min; m/z : 321 (M-H)⁺; RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.42 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 8.53 Hz), 3.16-3.31 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.46 (dd, 1H, J = 13.62, 8.40 Hz), 2.02-2.18 (m, 2H), 1.72-1.95 (m, 3H)

30

Procedimiento General D: Hidrólisis de una hidantoína al aminoácido correspondiente

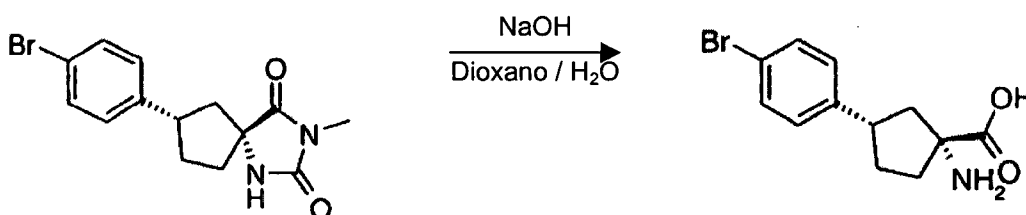
35 A una suspensión de hidantoína N-alquilada (1 equivalente) en agua se adicionó dioxano y una base inorgánica (tal como hidróxido de litio, o hidróxido de sodio) (5 - 15 equivalentes, preferiblemente alrededor de 8 - 10

equivalentes). La mezcla es calentada a reflujo por un período de 16 - 48 horas (preferiblemente 24 horas). Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción es acidificada, y filtrada. La torta filtrante es lavada con un solvente adecuado y secada al vacío para dar el aminoácido correspondiente.

Ejemplificación del Procedimiento General D:

Preparación del ácido (1*R*-3*S*)-1-amino-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico

10



A una suspensión sólido - líquido of (5*R*,7*S*)-7-(4-bromo-fenil)-3-metil-1,3-diaza-spiro[4.4]nonano-2,4-diona (79 g, 0.24 mol) en agua (1 L) fue adicionado NaOH acuoso 2 M (1 L, 2 mol) y dioxano (200 mL). La mezcla resultante fue calentada a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (2 L) y acidificada con HCl concentrado hasta que un precipitado comenzó a formarse (alrededor de pH 7). Ácido acético (alrededor de 20 mL) fue adicionado, produciendo un precipitado espeso. El precipitado blanco fue recolectado y lavado con agua (2 x 1L) y EtOAc (1 L). La torta filtrante fue suspendida en tolueno (1 L) y concentrada al vacío a 45 °C (318,15 °K). Este proceso fue repetido una vez más. El precipitado blanco fue secado a un peso constante al vacío para dar el ácido (1*R*,3*S*)-1-amino- 3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico (65 g, 95 %).

LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.56$ min; m/z : 284/286 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.85 (t, 1H)

Procedimiento General E: Formación de un éster a partir de un ácido

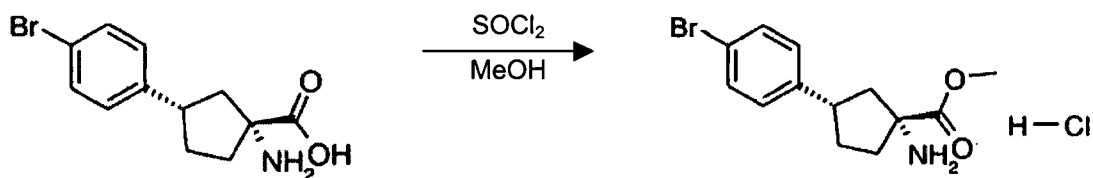
Un ácido (1 equivalente) suspendido en un exceso grande de metanol es enfriado en un baño de agua y hielo y cloruro de tionilo (5 - 20 equivalentes, preferiblemente 8 - 12 equivalentes) se adiciona gota a gota. La mezcla resultante es calentada a reflujo por un período de 2 - 48 horas

(preferiblemente 24 - 36 horas). La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente, filtrada y concentrada a sequedad. El residuo es triturado con un solvente adecuado (tal como EtOAc, o éter) y secado al vacío para dar el producto deseado.

5

Ejemplificación del Procedimiento General E:

Preparación del éster metilo del ácido (1*R*-3*S*)-1-amino-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato



10

El ácido (1*R*, 3*S*)-1-amino-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico (79 g, 0.28 mol) suspendido en MeOH (1.8 L) fue enfriado en un baño de agua y hielo y cloruro de tionilo (178 mL, 2.44 mol) fue adicionado gota a gota. Después de la adición, la reacción fue calentada a reflujo, resultando en una solución casi homogénea. Después de colocar en reflujo por alrededor de 36 horas, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada, y enjuagada con MeOH (2 x 200 mL). El filtrado fue concentrado al vacío para proporcionar un sólido blanco. El sólido blanco fue triturado con EtOAc (1L), recolectado por filtración, enjuagado con EtOAc (2 x 500 mL), y secado al vacío para dar el éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato como un sólido blanco (79 g, 96%).

15

20

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.3 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1-2.2 (m, 3H), 1.95-2.05 (t, 1H)

25

Procedimiento General F; Acoplamiento cruzado a un bromuro de arilo

A un frasco cargado con un bromuro de arilo (1 equivalente), un compuesto alquino (1.1- 3 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes), trifenilfosfina (2 - 10 mol %, preferiblemente 10 mol %), una base orgánica (tal como piperidina, dietilamina o trietilamina) (preferiblemente piperidina) (3 - 8 equivalentes, preferiblemente 4 - 6 equivalentes) se adicionó un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano, dioxano o DMF (preferiblemente tetrahidrofurano). La mezcla es desgasificada antes de adicionar un

30

catalizador de paladio (tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)) (2 - 10 mol %, preferiblemente 5 mol %) y yoduro de cobre (I) (2 -10 mol %, preferiblemente 5 mol %). La mezcla de reacción es calentada a 45 - 110 °C (318,15 - 383,15 °K) (preferiblemente

5 alrededor de 60 °C (333,15 °K)) por un período de 4 - 48 horas (preferiblemente 24 - 36 horas) bajo atmósfera inerte. Durante la reacción, más compuesto alquino (1- 8 equivalentes, preferiblemente 2 - 4 equivalentes) se adiciona en porciones a la mezcla de reacción para conducir la reacción a su terminación. Con la terminación de la reacción, la

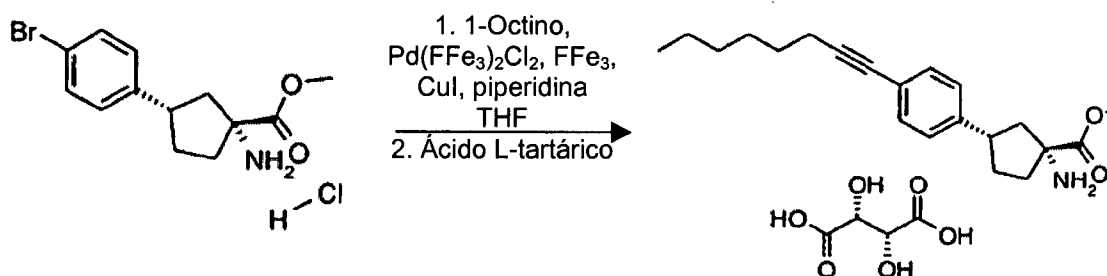
10 mezcla es concentrada a sequedad, disuelta en un solvente orgánico adecuado (tal como EtOAc, o DCM), y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, secada sobre un reactivo secante apropiado (tal como MgSO₄, o Na₂SO₄) y concentrada a sequedad para dar el producto crudo. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida, y

15 puede ser purificado adicionalmente por medio de co-cristalización con ácido tartárico.

Ejemplificación del Procedimiento General F:

Preparación del éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-prop-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con el ácido (2*R*,3*R*)-2,3-

20 dihidroxi-succínico



A un frasco de base redonda de dos cuellos fue adicionado el éster

25 metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato (3.94 g, 0.0118mol), 1-octino (3.48 mL, 0.0235 mol), trifenilfosfina (0.309 g, 0.00118 mol), piperidina (6.99 mL, 0.0706 mol), y THF (100 mL, 1 mol). La mezcla fue desgasificada, y Pd(FFe₃)₂Cl₂ (0.41 g, 0.00059 mol) fue adicionada y la mezcla fue agitada por unos pocos minutos bajo una

30 atmósfera de nitrógeno antes de la adición de yoduro de cobre (I) (0.11 g, 0.00059 mol). La reacción fue agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a 60

°C (333,15 °K) por 2 horas. Más de 1-octino (12 mL, 0.081 mmol) fue adicionado en 3 porciones. La mezcla de reacción fue calentada a 60 °C (333,15 °K) por un total de alrededor de 36 horas. El solvente fue luego removido y el material crudo fue dividido entre EtOAc y NaHCO₃ saturado.

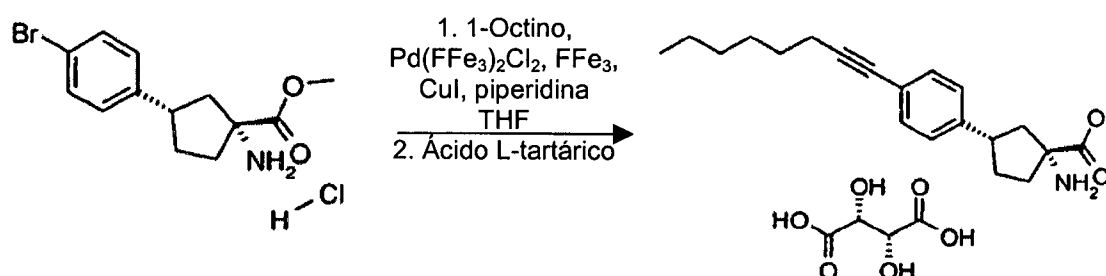
- 5 La capa acuosa fue extraída de nuevo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre MgSO₄ y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de gel de sílice empleando EtOAc seguido por MeOH 2% en EtOAc para dar 3.38 g del producto crudo como un aceite amarillo. El
- 10 producto crudo fue disuelto en una cantidad mínima de MeOH, al cual se adicionó ácido L-tartárico (1.69 g) en MeOH. El éter fue luego adicionado gota a gota hasta que la solución solamente se tornó turbia. La mezcla fue dejada para cristalizar. El sólido fue recolectado por filtración, lavado con éter para dar 3.91 g (72.6 %) del éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-
- 15 (4-prop-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con el ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-succínico.

(Sal tartrato) LCMS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.17 min; m/z : 328 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.30 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.4 (s, 2H),

20 3.89 (m, 3H), 3.42 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.9 (m, 3H).

Preparación del éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-prop-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con el ácido (2*R*,3*R*)-2,3-

25 dihidroxi-succínico



- A un frasco de base redonda de tres cuellos se adicionó el éster metilo del
- 30 ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-bromo-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato (4.00 g, 12.0 mmol), 1-octino (3.54 mL, 24.0 mmol), trifenilfosfina

(314 mg, 1.20 mmol), piperidina (7.13 ml, 72.0 mmol), y THF (100 mL). La mezcla fue desgasificada, y $\text{Pd}(\text{FFe}_3)_2\text{Cl}_2$ (421 mg, 0.60 mmol) fue adicionado y la mezcla fue agitada por unos pocos minutos bajo una atmósfera de nitrógeno antes de la adición de yoduro de cobre (I) (114 mg, 0.60 mmol). La reacción fue agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a 60 °C (333,15 °K) por 4 horas. Más 1-octino (5.31 mL, 36.0 mmol) fue adicionado en dos porciones y la mezcla de reacción fue calentada a 60 °C (333,15 °K) por un total de alrededor de 30 horas. El solvente fue luego removido y el material crudo fue dividido entre EtOAc y NaHCO_3 saturado.

La capa acuosa fue extraída de nuevo una vez con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas sobre MgSO_4 y el solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de gel de sílice empleando EA seguido por MeOH 2% en EtOAc para dar 3.52 g (90%) del producto crudo como un aceite amarillo.

Una porción del producto crudo (60.0mg, 0.126 mmol) fue disuelta en una cantidad mínima de MeOH, al cual se adicionó ácido L-tartárico (1.69 g) en MeOH. El éter fue luego adicionado gota a gota hasta que la solución solamente se tornó turbia. La mezcla fue dejada para cristalizar. El sólido fue recolectado por filtración, lavado con éter para dar 45.0 mg (60%) del éster metilo del ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-prop-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con el ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-succínico. (Sal tartrato) LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.17$ min; m/z : 328 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.30 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.73 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.88 (m, 3H).

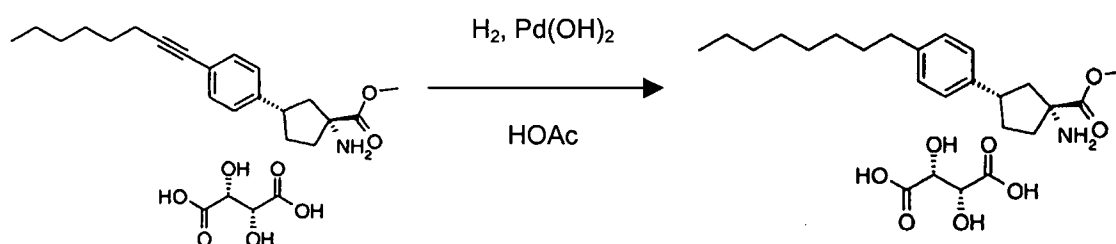
Procedimiento General G: Reducción de un alquino

A un recipiente de reacción cargado con hidróxido de paladio sobre carbono (10 - 30 % by peso, preferiblemente 20 % por peso) se adiciona ácido acético y un compuesto de alquino (1 equivalente). La mezcla de reacción es evacuada, llenada de nuevo con nitrógeno seguido por dos ciclos de evacuado y llenado de nuevo con gas hidrógeno. La reacción es cargada a alrededor de 30 - 60 psi (206,84 – 413,68 kPa)(preferiblemente alrededor de 50 psi (344,74 kPa)) con hidrógeno y es agitada a temperatura ambiente por un período de 0.5 - 24 horas (preferiblemente alrededor de 1 hora). La mezcla cruda es filtrada, lavada con un solvente adecuado tal

como etanol, y concentrada. El residuo puede ser purificado por cristalización con mezcla etanol/agua para dar el producto deseado.

5 Ejemplificación del Procedimiento General G:

Preparación del éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentanocarboxílico



- 10 185 mg de hidróxido de paladio sobre carbono (20% por peso) y ácido acético (25 mL, 0.44 mol) fueron cargados en un agitador Parr. El éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con el ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-succínico (2.49 g, 0.00521 mol) fue adicionado y la reacción fue evacuada,
- 15 llenada de nuevo con nitrógeno, seguido por dos ciclos de evacuar y llenar de nuevo con gas hidrógeno. La reacción fue luego presurizada a alrededor de 50 psi (344,74 kPa) empleando hidrógeno. La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 50 minutos. La mezcla cruda fue filtrada a través de Celite® y lavada con etanol. El filtrado fue concentrado, y el residuo fue
- 20 recogido en una pequeña cantidad de etanol. Se adicionó agua. La mezcla fue casi transparente. El etanol fue removido bajo presión reducida, y la solución acuosa remanente se dejó reposar. Después de unos pocos minutos, cristales como agujas comenzaron a formarse. Se adicionó más agua, y a la mezcla se le dejó cristalizar. El sólido blanco fue recolectado
- 25 por filtración, y lavado con agua tres veces. El sólido blanco fue secado por congelación para remover el agua remanente. 1.9 g (90 %) del éster metilo del ácido (1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con 0.5 equivalentes del ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-succínico fueron obtenidos como un sólido blanco esponjoso.
- 30 (1/2 Sal tartrato) LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.56$ min; m/z : 332 ($M+H$)⁺; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.86

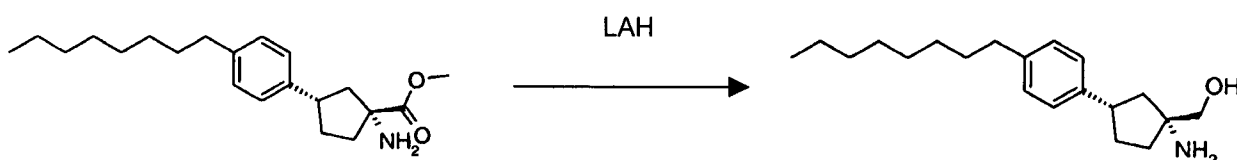
(s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.3 (m, 10H), 0.9 (m, 3H)

Procedimiento General H: Reducción de un éster al alcohol

- 5 Un éster metilo del ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico disuelto en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano o éter) es enfriado por debajo de la temperatura ambiente (alrededor de 0 - 10 °C (273, 15 - 283,15 °K), preferiblemente 0 °C (273,15 °K)). A esta solución se adiciona lentamente un reactivo reductor tal como LAH (1 - 3 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes). La mezcla de reacción es agitada por un período de 0.5 - 6 horas (preferiblemente 0.5 - 2 horas). La mezcla de reacción es desarrollada por medio de la adición sucesiva de n mL de agua, n mL de solución de NaOH 2 M, y $2n$ mL de agua para n g de LAH empleado en la reacción. Después de agitar por un período de 1-24 horas (preferiblemente 2 horas), Na₂SO₄ se adiciona y el precipitado es retirado por filtración. El producto se precipita fuera como clorhidrato al adicionar HCl al filtrado.

Ejemplificación del Procedimiento General H:

20 Preparación del [(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol



- El éster metilo del ácido 1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato de (640 mg, 0.0017 mol) fue dividido entre Et₂O y solución de NaOH 2 M. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. La base libre fue disuelta en Et₂O (20 mL) y enfriada a 0 °C (273,15 °K). A esta solución fue adicionado LAH (130 mg, 0.0035 mol) lentamente. Después de 30 minutos, se adicionó agua (130 μL) seguida por NaOH 2 M (130 μL) seguido por agua (260 μL). Después de agitar por 2 horas, Na₂SO₄ fue adicionado y el precipitado blanco fue retirado por filtración. HCl 1M en Et₂O (3.4 mL) fue adicionado al filtrado y el precipitado fino resultante fue recolectado para proporcionar 470 mg (79 %) del [(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]- metano; clorhidrato.

LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.64$ min; m/z : 304 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (bs, 3H), 7.06 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.52 (m, 3H), 2.52 (m, 3H), 2.13 (m, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.54 (m, 3H), 1.27 (m, 12H), 0.87(t, 3H).

5

Procedimiento General I: Formación de un amino-nitrilo a partir de una cetona

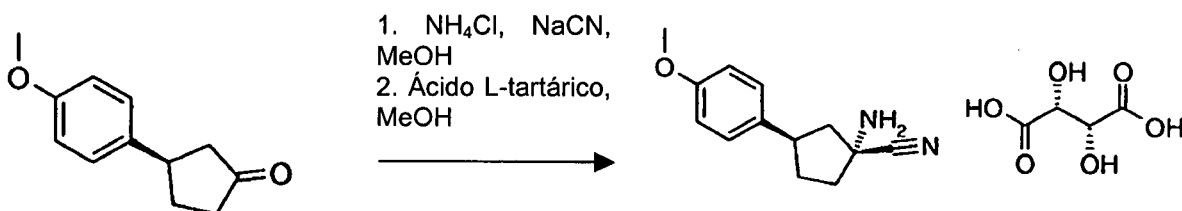
A una ciclopentanona substituida en solución metabólica de amoníaco se adiciona cloruro de amonio (1- 4 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes) y una sal cianuro tal como cianuro de sodio o cianuro de potasio (1- 4 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes). La reacción es tapada y agitada a temperatura ambiente por un período de 12 - 72 horas (preferiblemente alrededor de 36 horas). La mezcla cruda de la reacción es concentrada, dividida entre un solvente adecuado (tal como EtOAc o DCM) y una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las capas orgánicas son combinadas, lavadas con agua, secadas sobre un reactivo secante apropiado (tal como Na_2SO_4 o $MgSO_4$), y concentradas a sequedad. Los dos estereoisómeros pueden ser separados por medio de co-cristalización con ácido tartárico en metanol.

20

Ejemplificación del Procedimiento General I:

Preparación de (1R,3R)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarbonitrilo; compuesto con el ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-succínico

25



Una solución de (*R*)-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanona (11.0 g, 57.9 mmol) en solución metanólica de amoníaco 7 M fue tratada con cloruro de amonio (6.21 g, 116 mmol) y cianuro de sodio (5.68 g, 116 mmol). La reacción fue detenida y agitada a temperatura ambiente por alrededor de 48 horas. La reacción fue concentrada, tratada con solución saturada de

30

NaHCO₃ (80 mL) y extraída con DCM (2 x 100 mL). Los extrados de DCM fueron lavados con agua (40 mL), secados sobre MgSO₄, y concentrados a un aceite para dar el producto como una mezcla de diastereoisómeros. El isómero (1*R*,3*R*) fue separado como sigue:

- 5 El residuo fue disuelto en metanol (100 mL) y la solución se adicionó a una solución de ácido L-tartárico (8.69 g, 57.9 mmol) en metanol (100 mL). El sólido resultante fue recolectado y triturado repetidamente con porciones de metanol (80 mL) hasta que el isómero más soluble se fue como se indicó por HPLC (columna 50 x 4.6 mm ThermoQuest Hypercarb, 5 μm, parte #
10 35005-025). El sólido blanco remanente fue secado para producir 6.0 g (28%) de (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarbonitrilo; compuesto con ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-succínico.

- LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.26 min; *m/z*: ionización pobre; RMN H¹
15 (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.18 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.30-3.41 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 1.8-2.0 (m, 2H), 1.6-1.75 (m, 1H).

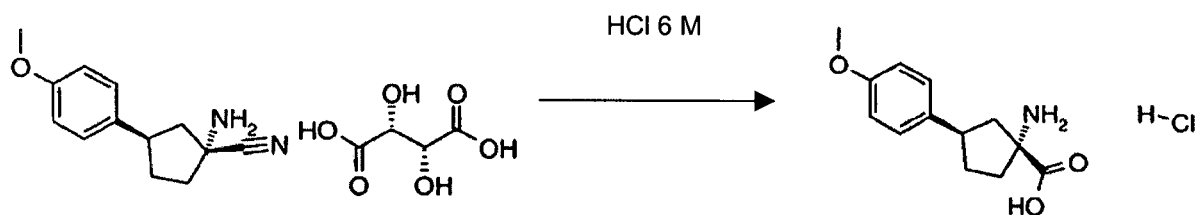
Procedimiento General J: Hidrólisis de un nitrilo al ácido correspondiente

- 20 Un 1-amino-ciclopentanocarbonitrilo substituido en ácido clorhídrico 6 M y dioxano es calentado a 80 - 110 °C (353,15 - 383,15 °K) (preferiblemente alrededor de 100 °C (373,15 °K)) por un periodo de 12 - 24 horas (preferiblemente 16 horas). La mezcla de reacción es enfriada sobre hielo. El precipitado es recolectado por filtración y lavado con agua para dar
25 el producto deseado.

Ejemplificación del Procedimiento General J:

Preparación del ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato

30



Una suspensión de (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarbonitrilo; compuesto con ácido (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-

succínico (5.0 g, 13.66 mmol) en ácido clorhídrico 6 M (50 mL) y dioxano (5 mL) fue calentada a 100 °C (373,15 °K) por alrededor de 16 horas bajo nitrógeno. La reacción fue enfriada sobre hielo y el producto fue retirado por filtración, lavado con agua (3 x 5 mL) y secado para producir 2.72 g (74%)
 5 del ácido (1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentanocarboxílico; clorhidrato como un sólido blanco.

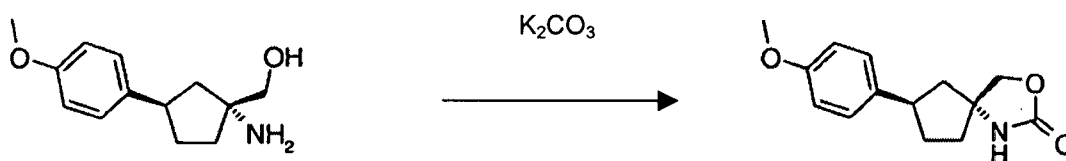
LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.43$ min; m/z : 236 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.9 (s, 1H), 8.55 (s, 3H), 7.17 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.28-2.40 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H),
 10 1.74-1.85 (m, 1H).

Procedimiento General K: Formación de una oxazolidinona a partir de un amino-alcohol

A una mezcla de amino-alcohol en carbonato de dietilo (10 - 20 equivalentes, preferiblemente 15 equivalentes) se adiciona carbonato de potasio (1- 3 equivalentes, preferiblemente 1.15 equivalentes). La mezcla es calentada a reflujo por un período de 12 - 48 horas (preferiblemente alrededor de 20 horas). La reacción es concentrada y el residuo es dividido entre un solvente orgánico adecuado (tal como EtOAc o DCM) y agua. La
 20 capa orgánica es secada sobre un reactivo secante apropiado (tal como $MgSO_4$ o Na_2SO_4), filtrada y concentrada. El producto crudo es purificado adicionalmente por medio de cromatografía rápida.

Ejemplificación del Procedimiento General K:

25 **Preparación de (5*R*,7*R*)-7-(4-metoxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona**



A una suspensión de [(1*R*, 3*R*)-1-amino-3-(4-metoxi-fenil)-ciclopentil]-metanol (6.70 g, 30.3 mmol) en carbonato de dietilo fue adicionado K_2CO_3
 30 (4.83 g, 35.0 mmol) y la mezcla fue calentada a reflujo por alrededor de 20 horas. La reacción fue concentrada, recogida en EtOAc (150 mL), lavada con agua (75 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El producto

crudo fue purificado adicionalmente por medio de cromatografía rápida con un gradiente de 40% a 80% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras fueron combinadas y concentradas para producir 5.99 g (80%) de (5*R*,7*R*)-7-(4-metoxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona como un sólido blanco.

- 5 LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 2.18$ min; m/z : 248 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (s(amplio), 1H), 7.14 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 4.22 (dd, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 1.98 - 2.15 (m, 3H), 1.7 - 1.85 (m, 2H), 1.49 - 1.60 (m, 1H)

10 **Procedimiento General L: Desprotección de un metil-éter**

Un compuesto metil éter en un solvente adecuado (tal como diclorometano, o dicloroetano) es enfriado en un baño de hielo y BBr_3 (1- 5 equivalentes, preferiblemente 3 equivalentes) se adiciona. La mezcla de reacción es agitada a alrededor de 0 °C (273,15 °K) por un periodo de 0.5 - 2 horas (preferiblemente 0.5 horas). La reacción es extinguida con un solvente prótico tal como metanol o agua, calentada hasta temperatura ambiente, y concentrada a sequedad. El residuo es triturado con agua, filtrado para dar el producto deseado.

20 **Ejemplificación del Procedimiento General L:**

Preparación de (5*R*,7*R*)-7-(4-hidroxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona



- 25 Una solución de (5*R*,7*R*)-7-(4-metoxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona (3.95 g, 16.0 mmol) en DCM (30 mL) fue enfriada en un baño de hielo y BBr_3 1m en solución de DCM (64.0 mL, 64.0 mmol) fue adicionadO a una velocidad gota a gota rápida y a la reacción se le permitió continuar en agitación a alrededor de 0 °C (273,15 °K) por alrededor de 0.5
- 30 horas. La reacción fue extinguida por adición gota a gota de metanol (25.0 mL). A la reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente y luego fue concentrada. El residuo fue triturado con agua (50 mL), filtrado, enjuagado con agua (2 x 5.0 mL), y secado para producir 3.14 g (84%) de

(5*R*,7*R*)-7-(4-hidroxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona como un sólido gris.

LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.70$ min; m/z : 234 (M+H)⁺; RMN H¹ (DMSO-*d*₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.67 (d, 2H), 4.21 (d,d, 2H),
 5 3.11 (m, 1H), 1.97-2.13 (m, 3H), 1.68-1.83 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 1H)

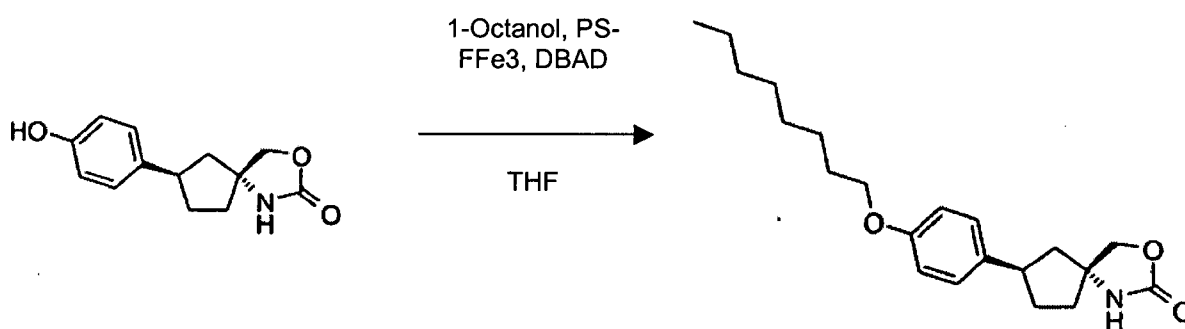
Procedimiento General M: Alquilación de un grupo hidroxil

Una solución de un fenol, un alcohol (1 - 3 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) y trifenilfosfina unida a resina (1 - 3
 10 equivalentes, preferiblemente 2.2 equivalentes) en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, diclorometano) es enfriada a alrededor de 0 °C (273,15 °K). Un azodicarboxilato (tal como dietil azodicarboxilato, diisopropil azodicarboxilato, o di-*tert*-butil azodicarboxilato) (1 - 3 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) es adicionado a la mezcla. La reacción es
 15 calentada hasta temperatura ambiente y agitada por un periodo de 2 - 24 horas (preferiblemente 3 horas). La resina es retirada por filtración y enjuagada con un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, diclorometano). El filtrado es concentrado a sequedad. El producto crudo es purificado adicionalmente por medio de cromatografía rápida.

20

Ejemplificación del Procedimiento General M:

Preparación de (5*R*,7*R*)-7-(4-octiloxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona



25

Una solución de (5*R*,7*R*)-7-(4-hidroxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona (75 mg, 0.32 mmol), octanol (55.6 μ L, 0.35 mmol) y trifenilfosfina unida a resina (343 mg, 2 mmol / g, 0.70 mmol) en THF (4.0 mL) fue enfriada a alrededor de 0 °C (273,15 °K) y di-*tert*-butil
 30 azodicarboxilato (80.5 mg, 0.35 mmol) fue adicionado gota a gota. A la reacción se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente por alrededor

de 3 horas, luego la resina fue retirada por filtración y lavada con DCM (10 mL). Los filtrados fueron combinados y concentrados. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice empleando un gradiente de 30% a 60% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras fueron combinadas y concentradas para producir 67.0 mg (61%) de (5*R*,7*R*)-7-(4-octiloxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona como un sólido blanco.

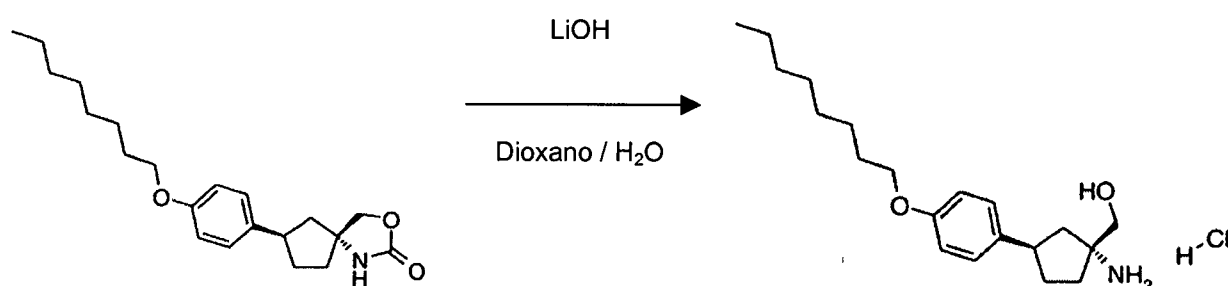
LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 3.76$ min; m/z : 346 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (DMSO- d_6) δ 8.04 (s(amplio, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 4.20 (dd, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 3H), 1.61- 1.82 (m, 4H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.20-1.44 (m, 10H), 0.84 (t, 3H)

Procedimiento General N; Hidrólisis de una oxazolidinona

A una oxazolidinona disuelta en un solvente adecuado (tal como dioxano, o tetrahidrofurano) se adiciona agua y una base inorgánica (tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio) (10 -20 equivalentes, preferiblemente 12 - 15 equivalentes). La mezcla es calentada a reflujo por un período de 2 - 24 horas (preferiblemente alrededor de 10 horas). La reacción es concentrada, dividida entre un solvente orgánico adecuado (tal como éter, o acetato de etilo) y agua. La capa orgánica es secada sobre un reactivo secante apropiado (tal como Na_2SO_4 , $MgSO_4$), filtrada y concentrada. El producto puede ser aislado como una sal de amonio al tratar el residuo con un ácido inorgánico (tal como HCl).

Ejemplificación del Procedimiento General N:

Preparación de [(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato



Una solución de (5*R*,7*R*)-7-(4-octiloxi-fenil)-3-oxa-1-aza-spiro[4.4]nonan-2-ona (61.0 mg, 0.177 mmol) en dioxano (3.0 mL) fue tratada con hidróxido de litio, hidrato (100 mg, 2.38 mmol) y agua (1.0 mL).

1204

La mezcla fue calentada a reflujo por alrededor de 10 horas. La reacción fue concentrada, tratada con agua (10 mL) y extraída dos veces con éter (10 mL). Los extractos de éter fueron secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados. El residuo fue tratado con HCl 2 M (2.0 mL) para producir un sólido blanco que fue recolectado y secado para producir 33.0 mg (52%) de

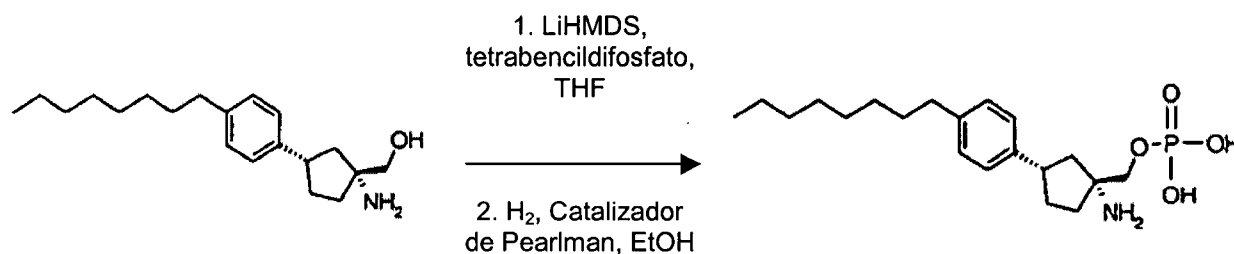
5 [(1*R*,3*R*)-1-amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato.
LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.58 min; m/z : 320 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s(amplio), 3H), 7.12 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.56 (s(amplio), 1H), 3.90 (t, 2H), 3.46 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 1.56 - 1.74
10 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.18-1.32 (m, 10H), 0.85 (t, 3H)

Procedimiento General O: Fosforilación de un alcohol seguido por desprotección

Un alcohol disuelto en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dioxano) es tratado con una base fuerte (tal como LiHMDS, NaH) (1- 2.5 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) por un período de 10 - 30 minutos (preferiblemente 20 minutos) bajo atmósfera inerte. Difosfato de tetrabencilo (1-1.5 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) se adiciona a la mezcla y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por un período de 0.5 - 4 horas (preferiblemente 1 hora). La reacción es filtrada y el filtrado es concentrado. El intermediario éster fosfato es disuelto en un solvente adecuado (tal como ácido acético, o etanol), al cual se adiciona catalizador de Pearlman (5 - 20 mol %, preferiblemente 5 - 10 mol %). La mezcla es unida a un balón de hidrógeno y agitada a temperatura ambiente por un período de 2 - 24 horas (preferiblemente 14 horas). La reacción cruda es filtrada, concentrada y purificada por medio de trituración con un solvente adecuado (tal como una pequeña cantidad de DMSO y agua) para dar el producto deseado. De manera alternativa, el intermediario de éster fosfato es recogido en una solución de HBr en ácido acético, agitada a 0 - 50 °C (273,15 - 323,15 °K) (preferiblemente temperatura ambiente) por 1 - 30 minutos (preferiblemente 5 minutos) luego concentrada. El residuo es triturado con un solvente orgánico adecuado tal como éter, acetato de etilo o acetonitrilo (preferiblemente acetonitrilo), luego es triturado con solución diluída de acetato de amonio, filtrado y secado.

Ejemplificación del Procedimiento General O:

Preparación del éster mono-[(1*R*,3*S*)-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil]
del ácido fosfórico



- 5 ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)metanol; sal tartrato (0.250 g) fue colocado como base libre al dividirlo entre éter y solución saturada de NaHCO₃, secarlo sobre MgSO₄, filtrarlo, y concentrarlo para dar ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)metanol (138 mg, 0.455 mmol) como un polvo blanco que fue empleado directamente en la reacción. Un frasco de
- 10 base redonda de 200 mL equipado con tapón de caucho y aguja de entrada de nitrógeno fue cargado con ((1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)metanol (0.138 g, 0.455 mmol) y THF (10 mL) para dar una solución incolora. Una solución de LiHMDS 1.1 M en THF (0.459 mL, 0.500 mmol) fue adicionada gota a gota por medio de una jeringa. A la
- 15 solución resultante se le permitió agitar a temperatura ambiente por alrededor de 20 minutos. Difosfato de tetrabencilo (0.269 g, 0.500 mmol) fue adicionada en una porción. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Una solución de HCl 1.25 M en etanol (0.728 mL, 0.909 mmol) fue adicionada en una porción. La solución resultante fue
- 20 concentrada y el residuo fue disuelto en EtOH (10 mL) y el frasco de reacción fue cargado con Catalizador de Pearlman (0.016 g, 0.023 mmol). La suspensión resultante fue unida a un balón de hidrógeno y agitada a temperatura ambiente por 14 horas. La mezcla de reacción fue filtrada a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado fue concentrado y triturado
- 25 con agua para dar un precipitado blanco que fue recolectado por filtración y lavado con DMSO (2 x 2 mL) seguido por agua (2 x 10 mL), y secado al vacío para dar el éster mono-[(1*R*,3*S*)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] del ácido fosfórico como un polvo blanco (0.147 g, 84 %).
- LCMS (Tabla 1, Método d) R_t = 2.36 min; *m/z*: 382 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89 (s, amplio, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 5.56 (s,
- 30

amplio, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.46 (m, 1H), 1.96 - 2.10 (m, 2H), 1.56 - 1.74 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.18-1.32 (m, 10H), 0.85 (t, 3H)

Ejemplificación del Procedimiento General O:

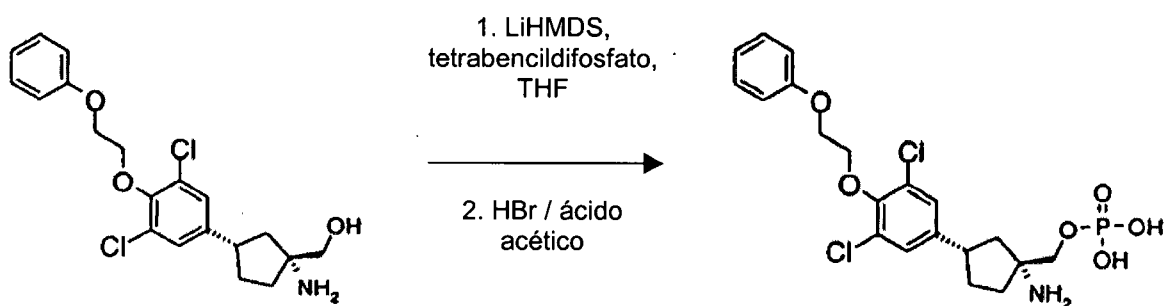
5 Fosforilación de un alcohol seguido por desprotección

Un alcohol disuelto en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dioxano) es tratado con una base fuerte (tal como LiHMDS, NaH) (1- 2.5 equivalentes, preferiblemente 1.0 equivalentes) por un período de 10 - 30 minutos (preferiblemente 20 minutos) bajo atmósfera inerte.

- 10 Difosfato de tetrabencilo (1 - 1.5 equivalentes, preferiblemente 1.0 equivalentes) se adiciona a la mezcla y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por un período de 0.5 - 4 horas (preferiblemente 2 hora). La reacción es brevemente enfriada a alrededor de 0 °C (273,15 °K) y el sólido precipitado es removido por medio de filtración y el filtrado es
- 15 concentrado. El residuo es recogido en una solución de HBr en ácido acético, agitada a 0 - 50 °C (273,15 - 323,15 °K) (preferiblemente a temperatura ambiente) por 1 - 30 minutos (preferiblemente 5 minutos) luego concentrada. El residuo es triturado con un solvente orgánico adecuado tal como éter, acetato de etilo o acetonitrilo (preferiblemente acetonitrilo), luego
- 20 es triturado con solución diluída de acetato de amonio acuoso, filtrado y secado.

Ejemplificación del Procedimiento General O:

25 Preparación del éster mono-*[(1R,3S)-1-amino-3-[3,5-dicloro-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] del ácido fosfórico*



- Un frasco de base redonda de 25 mL equipado con tapón de caucho y aguja de entrada de nitrógeno fue cargado con {(1R,3S)-1-amino-3-[3,5-dicloro-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol (50.0 mg, 0.126 mmol) y THF (4
- 30 mL) para dar una solución incolora. Una solución de LiHMDS en THF (1.0

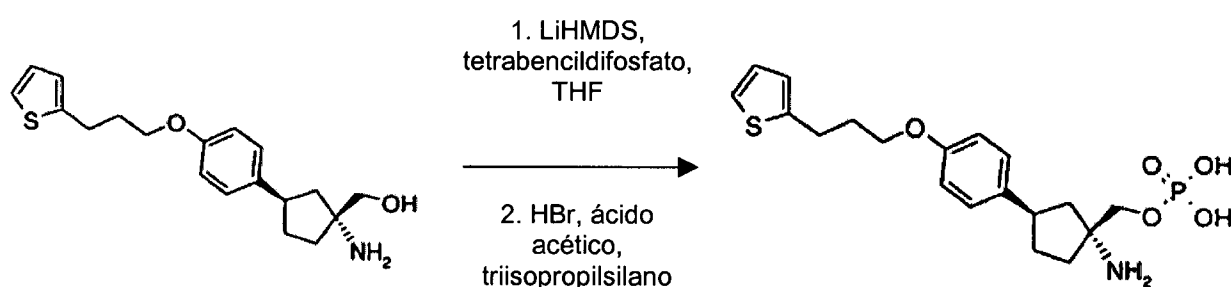
M, 0.126 mL, 0.126 mmol) fue adicionada gota a gota por medio de una jeringa. A la solución resultante se le permitió agitar a temperatura ambiente por alrededor de 20 minutos. Difosfato de tetrabencilo (67.9 mg, 0.126 mmol) fue adicionado en una porción. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Enfriada brevemente a 0 °C (273,15 °K) y los sólidos retirados por filtración, lavados con THF (1.0 ml). La solución resultante fue concentrada y el residuo fue disuelto en HBr al 33% en ácido acético (1.5 ml) y agitada a temperatura ambiente por 5 minutos luego concentrada. El residuo fue triturado con éter (2 X 5.0 ml) y con solución diluída de acetato de amonio acuoso (2 X 5.0 ml) luego filtrado y secado para producir el éster mono-*{(1R,3S)-1-amino-3-[3,5-dicloro-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil}* del ácido fosfórico (34 mg, 57 %) como un polvo de color hueso.

LCMS (Tabla 1, Método d) $R_t = 2.73$ min; m/z : 476 / 478 / 480 (M-H)⁻; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 + 3 μ L Tfa) δ 8.15 (s, amplio, 3H), 7.40 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.94 (m, 3H), 4.32 (s, 4H), 3.96 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.71 (m, 2H)

Ejemplificación del Procedimiento General O:

20 Fosforilación de un alcohol seguido por desprotección con HBr

Preparación de ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato



25 ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol (0.05 g, 0.151 inmol) fue disuelto en THF (3.02 ml) bajo nitrógeno. Bis(trimetilsilil)amida de litio (0.151 ml, 0.151 mmol) (Aldrich) fue adicionada y la reacción agitada for 30 min. Difosfato de tetrabencilo (0.081 g, 0.151 mmol) (Fluka) fue adicionado y la reacción agitada por 16 h. El sólido resultante fue removido por filtración al vacío y lavado con THF. El filtrado fue concentrado y una mezcla de bromuro de hidrógeno en ácido acético

30

(0.030 ml, 0.151 mmol) (Aldrich) y triisopropilsilano (0.031 ml, 0.151 mmol) (Aldrich) fueron adicionados. La reacción fue agitada por alrededor de 30 min. Tiempo en el cual la LCMS mostró que la reacción estaba completa. La reacción fue diluida con éter (15 mL), depositando un residuo sobre las paredes del frasco, y agitada hasta que el éter estaba transparente. El éter fue decantado y el residuo lavado con éter. La solución amortiguadora de acetato de amonio 1 mM (~5 mL) fue adicionada y el frasco sometido a ultrasonido. Un precipitado de color canela resultó. El sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío y lavado con agua y luego acetonitrilo para proporcionar

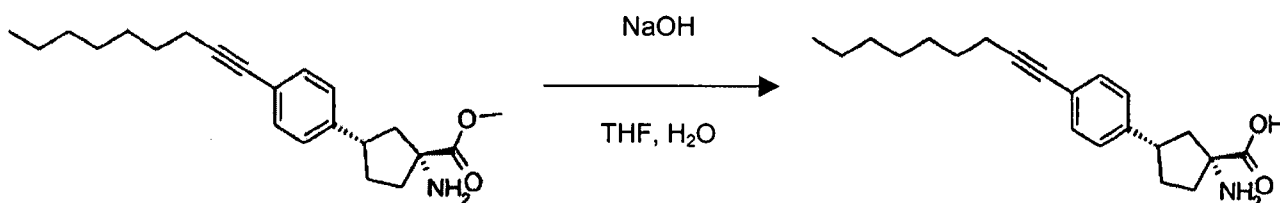
((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato (0.024 g, 0.058 mmol, rendimiento 38.7 %) como un sólido canela con el secado: LC/MS (tabla 1, método A) $R_t = 2.57$ min.; MS m/z : 412.35 (MH-H)+.

15 **Procedimiento General P: Hidrólisis de un éster al ácido**

A un éster disuelto en un solvente adecuado (tal como tetrahidrofurano, dioxano) se adiciona una base inorgánica adecuada (tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio) (5 - 10 equivalentes, preferiblemente 10 equivalentes) y agua. La mezcla es calentada a 45 - 65 °C (318,15 - 338,15 °K) (preferiblemente 50 °C (323,15 °K)) por un período de 2 - 24 horas (preferiblemente 4 - 5 horas). La reacción cruda es acidificada con ácido. El precipitado es recolectado por filtración, lavado con éter y agua, secado para dar el producto deseado.

25 **Ejemplificación del Procedimiento General P:**

Preparación del éster mono-[(1R,3S)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] del ácido fosfórico; clorhidrato



30

A una solución de (1R,3S)-metil 1-amino-3-(4-(non-1-inil)fenil)ciclopentano carboxilato (0.600 g, 1.757 mmol) en THF (5 mL), se adicionó hidróxido de sodio (0.703 g, 17.57 mmol) disuelto en agua (5 mL).

La reacción fue calentada a 60 °C (333,15 °K) por 4 - 5 horas. La mezcla de reacción fue acidificada a pH 1-2 con HCl 6 M. La mezcla resultante fue agitada con una mezcla 1:1 agua y éter (40 mL). La mezcla resultante fue filtrada. El sólido fue lavado unas pocas veces con dietil éter, agua, y
 5 secado al aire para producir 311 mg (48 %) del éster *mono-[(1R,3S)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil]* del ácido fosfórico; clorhidrato como un sólido blanco brillante.

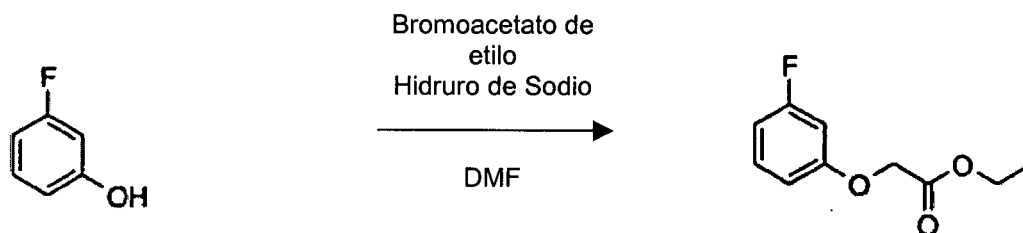
LCMS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.47 min; m/z : 348 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7.2 (dd, 4H), 3.48 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.51 (m, 1H),
 10 2.39 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.33 (m, 6H), 0.99 (t, 3H)

Procedimiento General Q: Alquilación de fenol

Una solución de fenol sustituido en un solvente orgánico (tal como tetrahidrofurano, DMF o dioxano) (preferiblemente DMF) se adiciona gota a
 15 gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio en el mismo solvente a -10 - 30 °C (283,15 - 303,15 °K), preferiblemente alrededor de 0 °C (273,15 °K) bajo un atmósfera inerte. El agente alquilante, por ejemplo bromoacetato de etilo, yodometano, yodoetano o bromoacetato de tert-butilo, se adiciona
 20 gota a gota al anión agitado y luego la reacción es calentada a 20 - 100 °C (293,15 - 373,15 °K), preferiblemente a temperatura ambiente por 1 - 24 horas. La reacción es luego concentrada bajo presión reducida y el producto crudo es recogido en acetato de etilo, lavado con agua, secado (Na₂SO₄), filtrado, concentrado y purificado adicionalmente por medio de cromatografía
 25 rápida.

Ejemplificación del Procedimiento General Q:

Preparación del éster etilo del ácido (3-fluoro-fenoxi)-acético



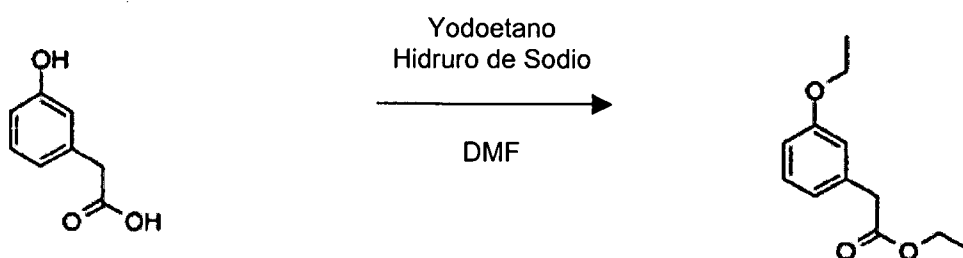
30

Un frasco de base redonda de tres cuellos de 50 ml equipado con sonda de temperatura y generador de burbujas de nitrógeno fue cargado

- con Hidruro de sodio (785 mg, 19.6 mmol) y DMF (10.0 ml) y enfriado a 0 °C (273,15 °K). Una solución de 3-Fluorofenol (2.00 g, 17.8 mmol) en DMF (2.0 ml) fue adicionada gota a gota manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C (283,15 °K). La mezcla fue agitada por 15 minutos
- 5 adicionales luego bromoacetato de etilo (2.48 ml, 22.3 mmol) fue adicionado gota a gota manteniendo la la temperatura de reacción por debajo de 10 °C (283,15 °K). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. La reacción fue luego concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue recogido en acetato de etilo, lavado con agua, secado (Na₂SO₄), filtrado,
- 10 concentrado y purificado adicionalmente por medio de cromatografía rápida empleando 4:1 / heptano:Acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para proporcionar el *éster etilo del ácido (3-fluoro-fenoxi)-acético* (2.26 g, 69 %) como un aceite transparente.
- 15 LCMS (Tabla 1, Método a) *m/z*: ionización pobre; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ . 7.32 (m, 1H), 6.81 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.21 (t, 3H)

Preparación del éster etilo del ácido (3-etoxi-fenil)-acético

20

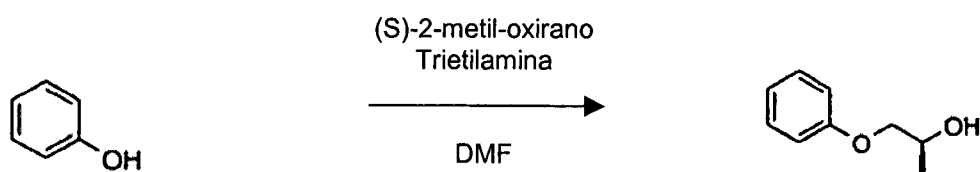


- Un frasco de base redonda de tres cuellos de 100 ml equipado con sonda de temperatura y generador de burbujas de nitrógeno fue cargado con Hidruro de Sodio (2.89 g, 72.3 mmol) y DMF (30.0 ml) y enfriado a 0 °C (273,15 °K). Una solución de ácido (3-Hidroxi-fenil)-acético (5.00 g, 32.9 mmol) en DMF (10.0 ml) fue adicionada gota a gota manteniendo la
- 25 temperatura de reacción por debajo de 10 °C (283,15 °K). La mezcla fue agitada por 15 minutos adicionales luego se adicionó yoduro de etilo (5.84 ml, 72.3 mmol) gota a gota manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C (283,15 °K). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue luego concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue recogido en acetato de etilo, lavado con
- 30

agua, secado (Na_2SO_4), filtrado, concentrado y purificado adicionalmente por medio de cromatografía rápida empleando 8:1 / heptano:acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para proporcionar el *éster etilo del ácido (3-etoxi-fenil)-acético* (3.48 g, 51 %) como un aceite transparente.

LCMS (Tabla 1, Método a) 3.64 min, m/z : ionización pobre; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ . 7.22 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.25 (t, 3H)

10 Preparación de (S)-1-Fenoxi-propan-2-ol



Un recipiente de microondas fue cargado con (S)-2-metil-oxirano (0.46 ml, 7.78 mmol), trietilamina (0.33 ml, 2.36 mmol), fenol (222 mg, 2.36 mmol) y DMF (2.0 ml). La mezcla fue calentada por microondas por 20 minutos a 150 °C (423,15 °K). La reacción fue concentrada y secada bajo presión reducida. La mezcla cruda (aproximadamente 9: 1) fue disuelta en DMF (3.0 ml) y tratada con imidazol (160 mg, 2.36 mmol) y triisopropilclorosilano (181 mg, 0.94 mmol) durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción fue concentrada bajo presión reducida y el producto crudo fue purificado por medio de cromatografía rápida empleando 3 : 2 / heptano : acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para proporcionar (S)-1-fenoxi-propan-2-ol (390 mg, 62 %) como un aceite transparente.

LCMS (Tabla 1, Método a) m/z : ionización pobre; RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ . 7.30 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 4.80 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 1.10 (d, 3H)

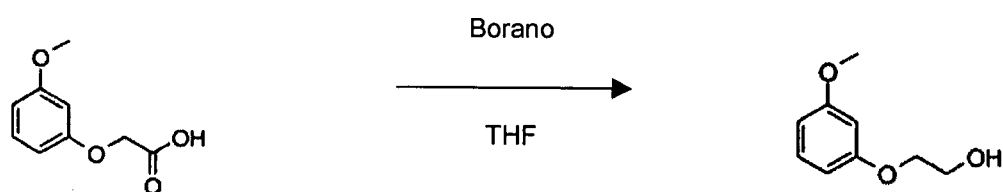
30 Procedimiento General R: Reducción del ácido carboxílico

Una solución de ácido carboxílico en un solvente orgánico (tal como tetrahidrofurano o dioxano) (preferiblemente THF) se adiciona gota a gota a una solución agitada de borano en THF a 0 - 50 °C (273, 15 - 323,15 °K),

preferiblemente alrededor de 23 °C (296,15 °K) bajo una atmósfera inerte. La reacción es agitada con calentamiento a 20 - 50 °C (293,15 - 323,15 °K), preferiblemente a temperatura ambiente por 1 - 24 horas. La reacción es luego extinguida por medio de la adición cautelosa de metanol a 0 - 50 °C (273,15 - 323,15 °K), preferiblemente alrededor de la temperatura ambiente. El producto crudo es concentrado bajo presión reducida, recogido en acetato de etilo, lavado con agua, secado (Na₂SO₄), filtrado, y concentrado.

Ejemplificación del Procedimiento General R:

10 Preparación de 2-(3-Metoxi-fenoxi)-etanol



Un frasco de base redonda de tres cuellos de 250 ml equipado con sonda de temperatura y generador de burbujas de nitrógeno fue cargado con solución de Borano 1M /THF (60.4 ml, 60.4 mmol) y una solución de ácido (3-metoxi-fenoxi)-acético (5.00 g, 27.4 mmol) en THF (2.0 ml) fue adicionada gota a gota, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30 °C (303,15 °K). A la reacción se le permitió agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue extinguida por adición gota a gota de metanol (20 ml) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 35 °C (308,15 °K). La reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas y concentrada bajo presión reducida para producir 2-(3-Metoxi-fenoxi)-etanol (4.51 g, 98%) como un aceite transparente que fue empleado sin purificación adicional.

LCMS (Tabla 1, Método a) 2.43 min., m/z : 169 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ . 7.15 (m, 1H), 6.48 (m, 3H), 4.81 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (m, 2H)

Procedimiento General S: protección Cbz de un amina

30

A la amina apropiadamente substituida en una mezcla de solvente orgánico adecuado (preferiblemente acetonitrilo) y agua (en proporción de alrededor de 1:1 a 8:1, preferiblemente la proporción 4:1) se adiciona N-

M3

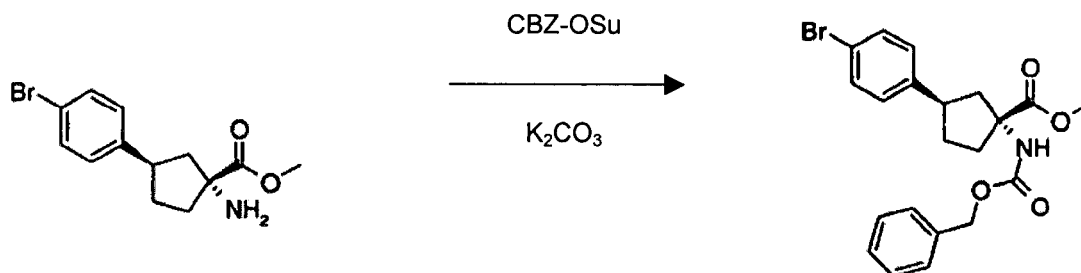
(benciloxycarboniloxy)succinimida (preferiblemente 1 equivalente) seguida por carbonato de potasio (preferiblemente 1 equivalente). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por un período de 1- 4 horas (preferiblemente 1 hora). El solvente es luego removido y la suspensión
 5 sólido - líquido acuosa remanente es recogida en agua y solvente orgánico (preferiblemente acetato de etilo). La capa orgánica es lavada con salmuera, secada sobre MgSO_4 y concentrada al vacío. El crudo resultante puede ser purificado por medio de cromatografía de columna para dar el producto deseado.

10

Ejemplificación del Procedimiento General S:

Preparación de (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-bromofenil)ciclopentanocarboxilato

15



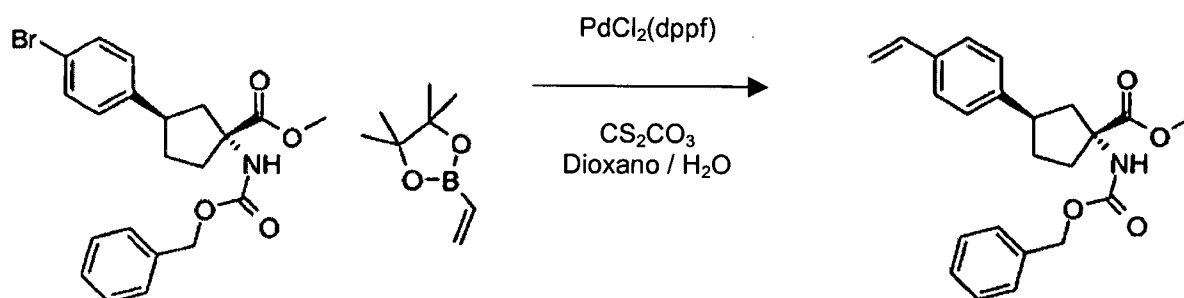
A (1*R*,3*R*)-metil 1-amino-3-(4-bromofenil)ciclopentanocarboxilato (1.5 g, 5.03 mmol) en acetonitrilo (7.2 ml) y agua (1.800 ml) se adicionó N-(Benciloxycarboniloxy)succinimida (1.254 g, 5.03 mmol) seguida por carbonato de potasio (0.695 g, 5.03 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente. El solvente fue removido y la suspensión sólido - líquido acuosa remanente fue recogida en agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue removida y lavada con salmuera, secada sobre MgSO_4 y concentrada al vacío. El crudo fue purificado por
 20 medio de cromatografía rápida para producir (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-bromofenil)ciclopentanocarboxilato (1.4 g, 3.24 mmol, rendimiento del 64.4 %) como una goma de color hueso.
 25 LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 3.01$ min; m/z : 433.28 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30 Procedimiento General T: Acomplamiento cruzado de un bromuro de arilo a un ácido borónico

A un frasco cargado con un bromuro de arilo (1 equivalente), un ácido borónico (1 - 3 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente) y una base inorgánica (carbonato de cesio o carbonato de sodio) (preferiblemente carbonato de cesio) (3 - 8 equivalentes, preferiblemente 3 equivalentes) se
 5 adiciona una mezcla de solvente orgánico (tal como 1,2-dimetoxietano, dioxano o DMF; preferiblemente 1,2-dimetoxietano) y agua (en proporción de alrededor de 10:1 a 1:1; preferiblemente una proporción 4:1). La mezcla es desgasificada antes de adicionar un catalizador de paladio (tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio
 10 dicloruro o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); preferiblemente 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno paladio dicloruro) (2 - 10 mol %, preferiblemente 5 mol %). La mezcla de reacción es calentada a 100 - 200 °C (373,15 - 473,15 °K) (preferiblemente alrededor de 120 °C (393,15 °K)) por un período de 20 - 60 minutos (preferiblemente 30 minutos) en un reactor de
 15 microondas. Con la terminación de la reacción, la mezcla es concentrada a sequedad, disuelta en un solvente orgánico adecuado (tal como EtOAc, o DCM), y lavada con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, secada sobre un reactivo secante apropiado (tal como MgSO₄, o Na₂SO₄) y concentrada a sequedad para dar el producto crudo. El producto crudo es
 20 purificado por medio de cromatografía rápida para proporcionar el producto deseado.

Ejemplificación del Procedimiento General T:

25 **Preparación de (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-vinilfenil)ciclopentanocarboxilato**



En un frasquito de 60 mL para microondas fue suspendido (1*R*,3*R*)-
 30 metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-bromofenil)ciclopentanocarboxilato (1.1 g, 2.54 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0.431 g, 2.80

mmol) y Cs_2CO_3 (2.487 g, 7.63 mmol) en DME (30 ml) y Agua (7.50 ml). El recipiente de reacción fue purgado con nitrógeno por 5 minutos. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.186 g, 0.254 mmol) fue adicionado y el recipiente de reacción fue purgado con nitrógeno una vez más. La mezcla de reacción fue calentada a 120 °C (393,15 °K) en microondas por 30 minutos. El producto ((1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-vinilfenil)ciclopentanocarboxilato (705 mg, 1.858 mmol, rendimiento del 73.0 %) fue aislado por medio de cromatografía rápida como un aceite ligeramente coloreado. LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 2.94$ min; m/z : 380.43 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

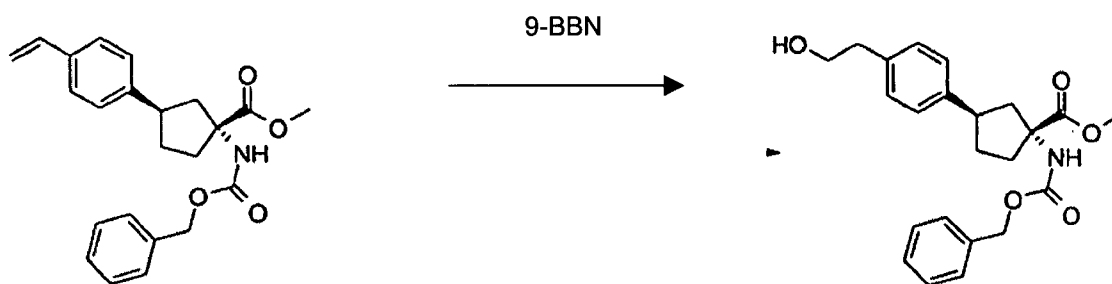
Procedimiento General U: Reacción de hidroboración de un alqueno

A una solución agitada y enfriada con baño de hielo de un alqueno en un solvente orgánico (preferiblemente tetrahidrofurano) se adiciona 9-BBN (1 - 8 equivalentes, preferiblemente 4 equivalentes) gota a gota. La mezcla de reacción es monitoreada por medio de TLC para asegurar la conversión completa al boronato. Después de que la reacción se ha completado, el baño de hielo es removido y la reacción es dejada en agitación a temperatura ambiente por un período de 4 - 24 horas (preferiblemente 12 - 20 horas) bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción es luego enfriada a alrededor de 0 °C (273,15 °K) y diluida con un solvente orgánico (tal como metanol). Una solución acuosa de hidróxido de sodio (alrededor de 4 - 12 equivalentes, preferiblemente 8 equivalentes) y solución de peróxido de hidrógeno al 30% p/v (alrededor de 4 - 12 equivalentes, preferiblemente 8 equivalentes) es luego vertida dentro de la mezcla de reacción. La agitación es continuada por un período de 1- 8 horas (preferiblemente 2 horas). El solvente es removido bajo presión reducida y el crudo resultante puede ser purificado por medio de cromatografía rápida para proporcionar el producto deseado.

30

Ejemplificación del Procedimiento General U:

35 **Preparación de (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-(2-hidroxietil)fenil) ciclopentanocarboxilato**



- 9-BBN (25 ml, 12.50 mmol) fue adicionada gota a gota a una solución agitada y enfriada de (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-vinilfenil)ciclopentanocarboxilato (0.682 g, 1.797 mmol) en THF (15 mL). La
- 5 mezcla de reacción fue verificada por medio de TLC para asegurar su conversión completa a boronato. Una vez que se completó, el baño de hielo fue removido y la agitación fue continuada durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C (273,15 °K) y se adicionó metanol (20ml). NaOH acuoso (7.30 ml, 14.59 mmol) y H₂O₂ (1.522 ml, 14.90 mmol) fueron
- 10 vertidos dentro de la mezcla de reacción. La agitación fue continuada por 2 horas. El solvente fue removido bajo presión reducida y el producto fue purificado por medio de FCC para proporcionar (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-(2-hidroxietyl)fenil)ciclopentanocarboxilato (0.507 g, 1.276 mmol, rendimiento del 71.0 %) como un aceite incoloro.
- 15 LCMS (Tabla 1, Método b) R_t = 2.53 min; *m/z*: 398.30 (M+H)⁺.

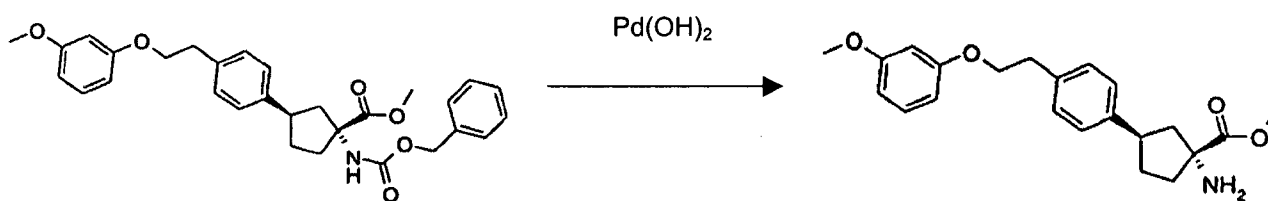
Procedimiento General V: Desprotección de un grupo Cbz de una amina

- Una amina protegida con Cbz disuelta en un solvente orgánico (tal como metanol, etanol o acetato de etilo; preferiblemente etanol) se adiciona
- 20 a una suspensión sólido - líquido del Catalizador de Pearlman (2 -10 mol %, preferiblemente 5 mol %) en un solvente orgánico (tal como metanol, etanol o acetato de etilo; preferiblemente etanol). El gas hidrógeno es burbujeado a través de la reacción por alrededor de 5 minutos. La reacción es agitada
- 25 bajo la atmósfera de hidrógeno por un período de 1 - 48 horas (preferiblemente 2 - 24 horas). El progreso de la reacción es monitoreado por medio de LCMS. La mezcla de reacción cruda resultante es filtrada a través de Celite® y el filtrado es concentrado al vacío para producir el producto crudo, que puede ser purificado adicionalmente por medio de
- 30 cromatografía de columna o empleado tal como está para la próxima etapa.

Ejemplificación del Procedimiento General V:

17

Preparación de (1*R*,3*R*)-metil 1-amino-3-(4-(2-(3-metoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentanocarboxilato



5

Una solución de (1*R*,3*R*)-metil 1-(benciloxycarbonilamino)-3-(4-(2-(3-metoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentanocarboxilato (0.266 g, 0.528 mmol) en EtOH (2.0 ml) fue adicionada a una suspensión sólido - líquido de Catalizador de Pearlman (0.019 g, 0.026 mmol) en EtOH (5.28 ml). El gas hidrógeno fue luego burbujeado a través de la mezcla de reacción por 2 - 3 minutos. La mezcla resultante fue agitada bajo la atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla cruda fue filtrada a través de Celite® y el filtrado fue concentrado al vacío para producir (1*R*,3*R*)-metil 1-amino-3-(4-(2-(3-metoxifenoxi)etil) fenil)ciclopentanocarboxilato (157 mg, 0.425 mmol) como un aceite incoloro.

10

15

LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.82$ min; m/z : 370.40 ($M+H$)⁺.

Procedimiento General W: Síntesis de una cetona alfa-beta insaturada

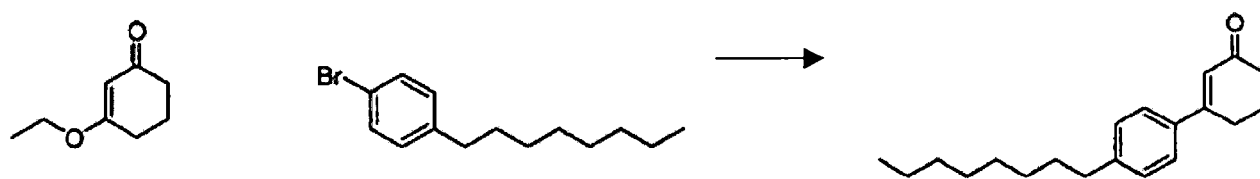
Un reactivo organometálico (1-3 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes) se adiciona a una solución de una beta-alcoxi enona en un solvente orgánico (preferiblemente THF) a alrededor de -78 °C (195,15 °K) - temperatura ambiente (preferiblemente 0 °C (273,15 °K)). Después de la adición, a la mezcla de reacción se le permite calentarse alrededor de la temperatura ambiente. Después de 1h, se adiciona HCl 1N hasta que un pH de 1 es obtenido. La mezcla de reacción es llevada a través de un procesamiento en fase acuosa y el producto crudo puede ser purificado por medio de cromatografía.

20

25

30

**Ejemplificación del Procedimiento General W:
Preparación de 3-(4-octilfenil)ciclohex-2-enona**



A una suspensión de magnesio (1.477 g, 60.8 mmol) en THF (56 mL) fue adicionado 1-bromo-4-octilbenceno (15.00 g, 55.7 mmol). Después de agitar por alrededor de 6h, la mezcla de reacción fue adicionada con filtración a una solución de 3-etoxiciclohex-2-enona (7.10 g, 50.6 mmol) en THF (28.0 mL) a 0 °C (273,15 °K). Después de la adición, a la mezcla de reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Después de 1h, se adicionó HCl 1N hasta que se obtuvo un pH de 1. La mezcla de reacción fue diluida con Et₂O y la capa orgánica fue separada, lavada con NaHCO₃, y salmuera, secada con Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hep) para proporcionar 3-(4-octilfenil)ciclohex-2-enona (9.5 g, 33.4 mmol, rendimiento del 65.9 %) como un aceite incoloro.

LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 4.53 min; *m/z*: 285 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.34 (s, 1H), 2.76 (dd, 2H), 2.60 (dd, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.03 (dddd, 2H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 10H), 0.85 (t, 3H).

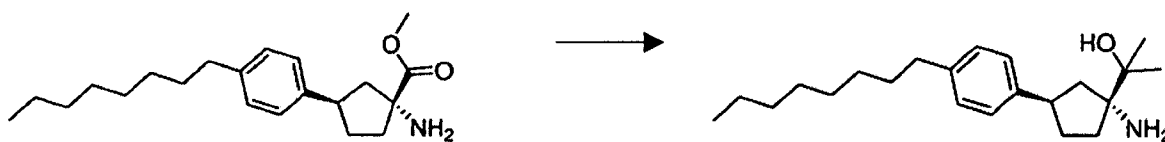
Procedimiento General X: Adición de un reactivo organometálico a un éster

A una solución de un éster en un solvente orgánico (preferiblemente THF) a alrededor de -78 °C (195,15 °K) - temperatura ambiente (preferiblemente 0 °C (273,15 °K)) se adiciona un reactivo organometálico (2-10 equivalentes, preferiblemente 5 equivalentes). Después de alrededor de 2h, la mezcla de reacción es extinguida con agua y el producto crudo es extraído en un solvente orgánico adecuado (preferiblemente éter). El producto crudo puede ser purificado por medio de cromatografía.

Ejemplificación del Procedimiento General X:

30

Preparación de 2-((1R,3R)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)propan-2-ol



A una solución de (1R,3R)-metil 1-amino-3-(4-octilfenil) ciclopentanocarboxilato (640 mg, 1.931 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C (273,15 °K) fue adicionada una solución 3M de yoduro de metilmagnesio (3.22 mL, 9.65 mmol) en THF. Después de 2h, se adicionó agua a la mezcla de reacción resultando en una emulsión. La mezcla de reacción fue diluida con Et₂O (100 mL) y agua (100 mL). A la emulsión se adicionó sal de Rochelle (aprox. 5 g). La emulsión resultante fue sometida a ultrasonido por 15 min. La capa orgánica fue removida. La capa acuosa fue extraída con Et₂O (100 mL) y sometida a ultrasonido por 15 min para romper la emulsión. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía sobre gel de sílice (40 g) eluyendo con DCM:MeOH:HOAc:H₂O (900:90:9:1). Las fracciones que contenían el producto fueron combinadas y concentradas al vacío. El residuo resultante fue diluido con agua y liofilizado para proporcionar 2-((1R,3R)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)propan-2-ol, sal del ácido acético (265 mg, 0.677 mmol, rendimiento del 35.1 %)

LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 3.28 min; *m/z*: 333 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 5.30 (bs, 3H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.51-1.49 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 10H), 1.17 (s, 6H), 0.85 (t, 3H).

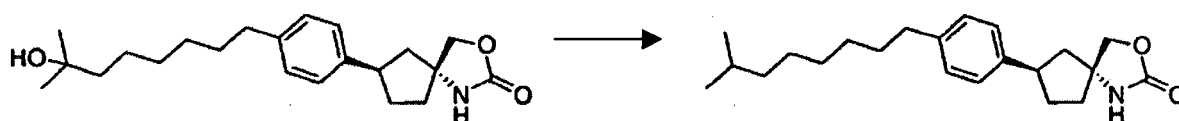
25 **Procedimiento General Y: Conversion de un alcohol terciario a un alcano**

A una suspensión sólido - líquido de gel de sílice y un ácido de Lewis (preferiblemente hidrato del sulfato de cobre) en un solvente orgánico (preferiblemente tolueno) se adiciona un alcohol terciario. La mezcla de reacción es calentada a alrededor de 50 - 200 °C (323,15 – 473,15 °K) (preferiblemente 100 °C (373,15 °K)). Después de alrededor de 2 días, un reactivo deshidratante (preferiblemente Na₂SO₄) se adiciona. Después de alrededor de 1 día, la mezcla de reacción es filtrada. El alqueno resultante

se adiciona a una suspensión sólido - líquido de un catalizador metálico (preferiblemente hidróxido de paladio sobre carbono) en un solvente orgánico (preferiblemente metanol). Hidrógeno es burbujeado a través de la solución por alrededor de 5 min y una atmósfera de hidrógeno es mantenida por medio del balón. Después de 15h, la mezcla de reacción es filtrada y concentrada al vacío para proporcionar el alcano.

Ejemplificación del Procedimiento General Y:

10 Preparación de (5R,7R)-7-(4-(7-metiloctil)fenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



A una suspensión sólido - líquido de gel de sílice (1 g) e hidrato de sulfato de cobre (1 g) en tolueno (10 mL) se adicionó (5R,7R)-7-(4-(7-hidroxi-7-metiloctil)fenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (230 mg, 0.640 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C (373,15 °K). Después de 2 días, se adicionó Na₂SO₄ (aprox. 500 mg). Después de 1 día adicional a 100 °C (373,15 °K), la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada, enjuagando con EtOAc. El alqueno resultante fue adicionado a una suspensión sólido - líquido de hidróxido de paladio sobre carbono (4.49 mg, 0.032 mmol) en MeOH (10.00 mL). Hidrógeno fue burbujeado a través de la solución por 5 min y una atmósfera de hidrógeno fue mantenida por medio del balón. Después de 15h, la mezcla de reacción fue filtrada y concentrada al vacío. El alcano crudo fue purificado por medio de cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Hep) para proporcionar (5R,7R)-7-(4-(7-metiloctil)fenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (120 mg, 0.349 mmol, rendimiento del 54.6 %) como un sólido incoloro.

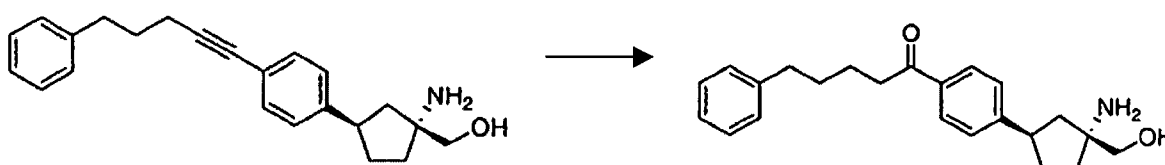
RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.26 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.3-1.2 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.84 (d, 6H).

Procedimiento General Z: Hidratación de un alquino

Un alquino es disuelto en ácido fórmico y calentado a alrededor de 50 - 120 °C (323,15 – 393,15 °K) (preferiblemente 80 °C (353,15 °K)). Después de alrededor de 4 h, la mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y concentrada al vacío, diluida con agua y calentada a alrededor de 50 - 120 °C (323,15 – 393,15 °K) (preferiblemente 80 °C (353,15 °K)). Después de alrededor de 4h, la mezcla de reacción es purificada por medio de RP HPLC.

10 Ejemplificación del Procedimiento General Z:

Preparación de 1-(4-((1R,3R)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)fenil)-5-fenilpentan-1-ona, sal del ácido acético



15 ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(5-fenilpent-1-inil)fenil)ciclopentil)metanol (900 mg, 2.70 mmol) fue disuelto en ácido fórmico (20 mL) y calentado a alrededor de 80 °C (353,15 °K). Después de 4h, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada al vacío, diluida con agua (10 mL) y recalentada a alrededor de 80 °C (353,15 °K). Después de 4h, la

20 mezcla de reacción fue purificada por medio de RP HPLC. La concentración de las fracciones que contenían el producto deseado proporcionó 1-(4-((1R,3R)-3-amino-3- (hidroximetil)ciclopentil)fenil)-5-fenilpentan-1-ona, Ácido Acético (320 mg, 0.778 mmol, rendimiento del 28.8 %) como una espuma de color blanco hueso.

25 LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.19 min; m/z : 352 (M-H)⁻; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.29-7.15 (m, 5H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.32 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.61 (dd, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.93-1.76 (m, 5H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 1H).

30 Procedimiento General AA: Síntesis de un alquiléter

A una base fuerte (preferiblemente hidruro de sodio) 0.5-2 equivalentes (preferiblemente 1 equivalente) en un solvente adecuado (preferiblemente DMF) se adiciona un agente alquilante 1-5 equivalentes (preferiblemente 1.2

equivalentes) seguido por una solución de un alcohol. Después de que la reacción se ha completado de manera substantiva, la mezcla de reacción es llevada a través de un procesamiento en fase acuosa y purificada por medio de cromatografía o destilación.

5

Ejemplificación del Procedimiento General AA:

Preparación de 7-metoxihept-1-ino



10 A una suspensión sólido - líquido de hidruro de sodio (7.86 g, 197 mmol) en DMF (100 mL) se adicionó yoduro de metilo (12.29 mL, 197 mmol) seguido por una solución de hept-6-in-1-ol (24.5 g, 197 mmol) en DMF (50 mL). Después de la adición, la reacción fue monitoreada por medio de TLC. Después de 2h adicionales, el yoduro de metilo (6 mL, 50 mmol) fue

15 adicionado seguido por porciones de hidruro de sodio (1 g, 25 mmol). A intervalos de 1 h, porciones adicionales de hidruro de sodio (1 g, 25 mmol) fueron adicionadas hasta que no quedó alcohol remanente como se indicó por TLC. Et₂O (50 mL) y agua (100 mL) fueron adicionados a la mezcla de reacción y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con

20 salmuera, secada empleando Na₂SO₄, filtrada y destilada (145 - 155 °C (418,15 - 428,15 °K)) para proporcionar 7-metoxihept-1-ino (18 g, 121 mmol, rendimiento del 61.7 %) como un aceite incoloro.

RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ. 3.28 (t, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.71 (t, 1H), 2.13 (dddd, 2H), 1.51- 1.33 (m, 6H).

25

Procedimiento General BB: Síntesis de un N-aril prolinol

A un frasquito para reacción en microondas se adiciona 1,4-dibromobutan-2-ol (0.5-2 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalentes), una anilina (0.5 - 2 equivalentes, preferiblemente 1.0 equivalente),

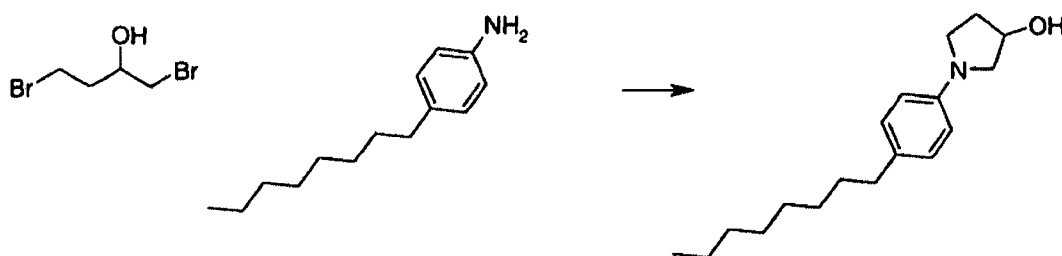
30 carbonato de potasio (0.5 - 2 equivalentes, preferiblemente 1.1 equivalente) y un solvente polar prótico (preferiblemente agua). El frasquito de reacción es calentado en un microondas a (50 - 200 vatios, preferiblemente 100 vatios), (50 - 200 °C (323,15 - 473,15 °K), preferiblemente 120 °C (393,15

°K), (100 - 200 psi (689,48 - 1378,96 kPa), preferiblemente 150 psi (1034,22 kPa)), (tiempo de desnivel de 2 - 10 min, preferiblemente 5 min) y (tiempo de sostenimiento de 10 - 30 min, preferiblemente 20 min). Después de enfriar a temperatura ambiente, se adiciona un solvente orgánico (preferiblemente EtOAc) a la mezcla de reacción. La capa orgánica es removida y concentrada al vacío. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía rápida sobre gel de sílice.

Ejemplificación del Procedimiento General BB:

10

Preparación de 1-(4-octilfenil)pirrolidin-3-ol



A 10 frasquitos para microondas fueron adicionados 1,4-dibromobutan-2-ol (0.375 mL, 2.75 mmol), 4-octilanilina (0.572 mL, 2.5 mmol), carbonato de potasio (0.380 g, 2.75 mmol) y agua (3 mL). Cada frasquito fue calentado en un microondas CEM a 100 vatios, 120 °C (393,15 °K), 150 psi (1034,22 kPa), tiempo de desnivel 5 min y tiempo de sostenimiento 20 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, el EtOAc (1 mL) fue adicionado a cada frasquito. Después de mezclar cuidadosamente, las capas orgánicas fueron removidas, combinadas y concentradas al vacío. El producto fue purificado por medio de cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyendo con EtO Ac/Hep) para proporcionar 1- (4-octilfenil)pirrolidin-3-ol (3.7 g, 13.43 mmol, rendimiento del 53.7 %) como un sólido blanco que fue almacenado bajo nitrógeno en un frasco sellado.

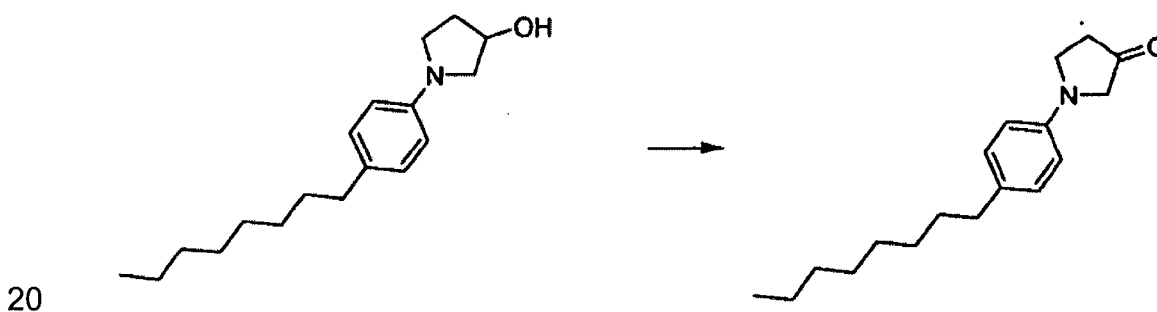
LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 4.88 min; m/z : 276 (M-H)⁺; RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ . 6.95 (d, 2H), 6.41 (d, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.36 (dd, 1H), 3.3-3.17 (m, 3H), 3.01 (dd, 1H), 2.43 (t, 2H), 2.06-1.98(m, 1H), 1.89-1.84(m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 10H), 0.85 (t, 3H).

Procedimiento General CC: Oxidación de un alcohol a la cetona

A una solución de un alcohol en DMSO y un solvente orgánico (preferiblemente tolueno) a $-10 - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($263,15 - 283,15\text{ }^{\circ}\text{K}$) (preferiblemente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($273,15\text{ }^{\circ}\text{K}$)) se adiciona una base orgánica débil (preferiblemente piridina, 2-5 equivalentes, preferiblemente 3.5 equivalentes), seguido por una carbodiimida (preferiblemente DCC, 1-3 equivalentes, preferiblemente 1.75 equivalentes), y un ácido orgánico (preferiblemente TFA, 0.5 - 2 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente). Después de la adición, a la mezcla de reacción se le permite calentarse a alrededor de la temperatura ambiente. Después de alrededor de 5 h, se adiciona NaCHCO_3 saturado a la mezcla de reacción y la suspensión fue filtrada. El filtrado es parcialmente concentrado al vacío y el aceite oscuro resultante es extraído con heptano. Los extractos de heptano son purificados por medio de cromatografía de gel de sílice.

Ejemplificación del Procedimiento General CC:

Preparación de 1-(4-octilfenil)pirrolidin-3-ona



A una solución de 1-(4-octilfenil)pirrolidin-3-ol (3.7 g, 13.43 mmol) en DMSO (50 ml) y Tolueno (50.0 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($273,15\text{ }^{\circ}\text{K}$) fue adicionada piridina (3.80 ml, 47.0 mmol), DCC (4.85 g, 23.51 mmol), y TFA (1.035 ml, 13.43 mmol). Después de la adición, a la mezcla de reacción se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Después de 5 h, se adicionó NaCHCO_3 saturado a la mezcla de reacción y la suspensión fue filtrada. El filtrado fue parcialmente concentrado al vacío y el aceite oscuro resultante fue extraído con heptano. Los extractos de heptano fueron purificados por medio de cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hep para proporcionar 1-(4-

octilfenil)pirrolidin-3-ona (3.1 g, 11.34 mmol, rendimiento del 84 %) como un sólido incoloro.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ . 7.03 (d, 2H), 6.61 (d, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 10H), 0.85 (t, 3H).

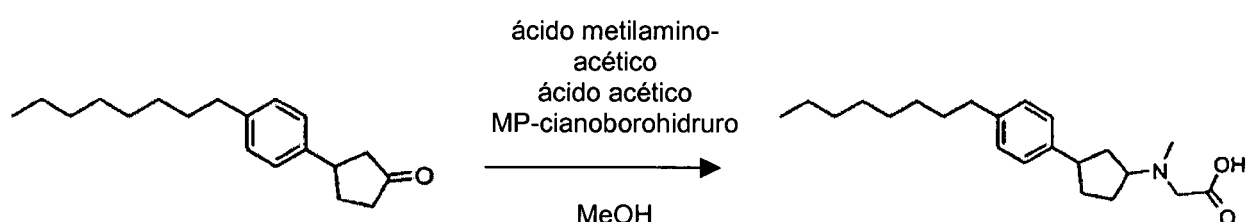
Procedimiento General DD: Aminación reductiva sobre una cetona

A una cetona disuelta en un solvente adecuado (tal como diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, o dimetilformamida, preferiblemente metanol) se adiciona una amina (1 - 2 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente), ácido acético (1 - 5 equivalentes, preferiblemente 3 equivalentes) y cianoborohidruro de sodio unido a resina (1 - 5 equivalentes, preferiblemente 3 equivalentes). La mezcla de reacción es agitada bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente por un período de 12 - 72 horas (preferiblemente 48 horas). La reacción es luego filtrada para remover el borohidruro unido a la resina y la resina fue lavada 3 x con un solvente adecuado (tal como diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, o dimetilformamida, preferiblemente metanol). El filtrado es recolectado, concentrado y cromatografiado para dar el producto deseado.

20

Ejemplificación del Procedimiento General DD:

Preparación del ácido metil-[3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-amino}-acético



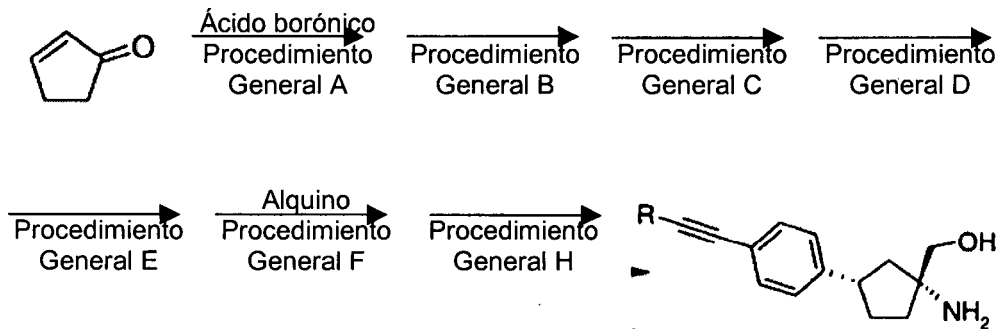
A 3-(4-octil-fenil)-ciclopentanona (0.200 g, 0.734 mmol) disuelta en metanol (4.0 mL) se adicionó ácido metilamonio-acético (0.065 g, 0.734 mmol), ácido acético (0.125 mL, 2.20 mmol) y cianoborohidruro de sodio unido a resina (0.941 g, 2.20 mmol, 2.34 mmol/g en carga). La mezcla de reacción fue agitada bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente por 72 horas. La reacción fue luego filtrada para remover el borohidruro unido a la resina y la resina fue lavada con MeOH (3 x 10 mL). El filtrado fue

recolectado, concentrado y purificado por medio de RP-HPLC (A = acetato de amonio 50 mM, B = acetonitrilo; 30 - 80% B durante 30.0 min (velocidad de flujo de 21.0 mL/min); columna 21.2 x 250 mm Thermo Hiperprep C 18, partículas de 8 μ m) para dar el ácido metil-[3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-amino}-acético como un sólido blanco (0.112 g, 43%)

LCMS (Tabla 1, Método f) R_t = 1.94 min; m/z : 344 (M-H)⁻, m/z : 346 (M+H)⁺

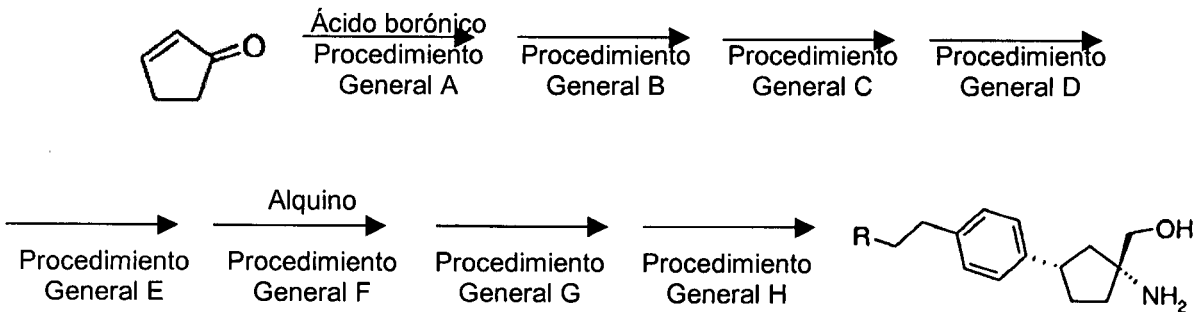
TABLAS QUE UTILIZAN LOS PROCEDIMIENTOS GENERALES

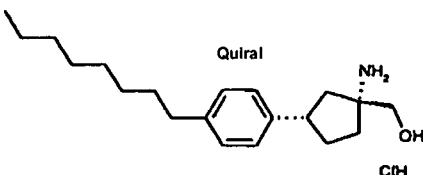
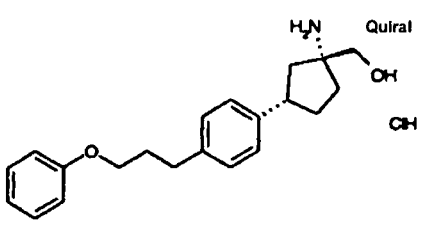
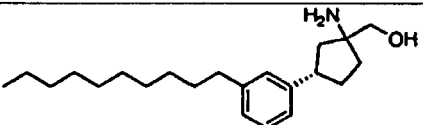
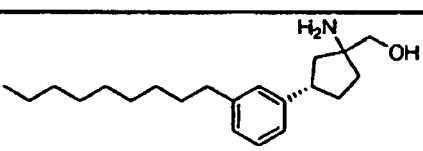
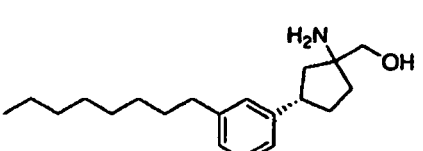
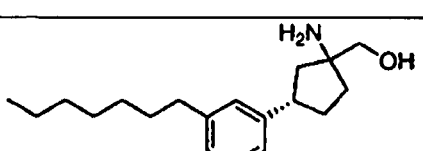
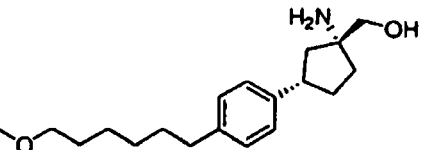
10 **Tabla A. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, B, C, D, E, F, H (Esquema 1)**



Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R_t /min (método)	m/z
A.1	Ácido 4-bromofenilborónico	Oct-1-ino		2.44 (a)	300 (M+H) ⁺
Producto: [(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-Amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol; compuesto con ácido acético					

15 **Tabla B. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, B, C, D, E, F, G, H (Esquema 1)**

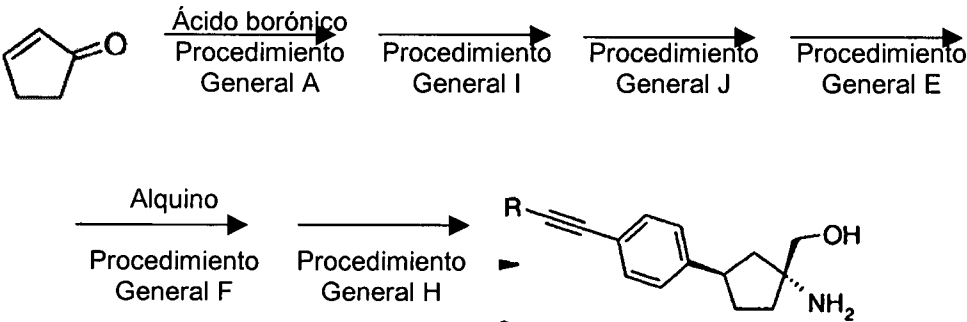


Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _f /min (método)	m/z
B.1	Ácido 4-bromofenilborónico	Oct-1-ino		2.75 (a)	304 (M+H) ⁺
Producto: [(1R,3S)-1-Amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato					
B.2	Ácido 4-bromofenilborónico	Prop-2-iniloxi-benceno		2.17 (a)	326 (M+H) ⁺
Producto: {(1R,3S)-1-Amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
B.3	Ácido 3-bromofenilborónico	Dec-1-ino		3.92 (a)	332 (M+H) ⁺
Producto: ((3S)-1-Amino-3-(3-decilfenil)-ciclopentil)metanol; clorhidrato					
B.4	Ácido 3-bromofenilborónico	Non-1-ino		3.04 (a)	318 (M+H) ⁺
Producto: ((3S)-1-Amino-3-(3-nonilfenil)-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
B.5	Ácido 3-bromofenilborónico	Oct-1-ino		3.32 (a)	304 (M+H) ⁺
Producto: ((3S)-1-Amino-3-(3-octilfenil)-ciclopentil)metanol; clorhidrato					
B.6	Ácido 3-bromofenilborónico	Hept-1-ino		3.00 (a)	290 (M+H) ⁺
Producto: ((3S)-1-Amino-3-(3-heptilfenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
B.7	Ácido 4-bromofenilborónico	6-metoxi-hex-1-ino		2.51 (a)	306 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3S)-1-Amino-3-(4-(6-metoxihexil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					

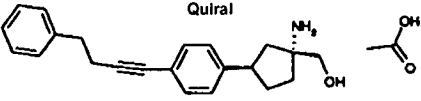
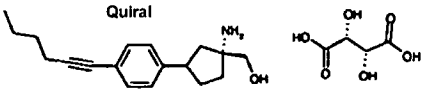
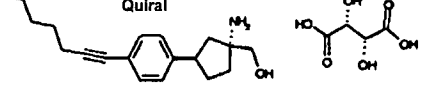
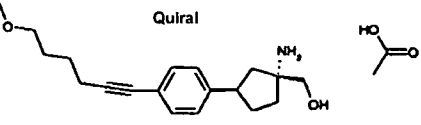
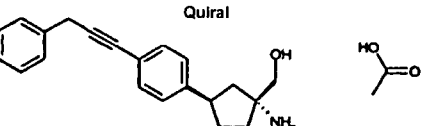
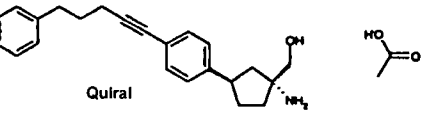
Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
B.8	Ácido 4-bromofenilborónico	But-3-inilbence no		3.13 (a)	324 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3S)-1-Amino-3-(4-(4-fenilbutil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
B.9	Ácido 4-bromofenilborónico	6-etoxihex-1-ino (Q)		2.67 (a)	320.45 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3S)-1-Amino-3-(4-(6-etoxihexil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
B.10	Ácido 4-bromofenilborónico	6-isopropoxihex-1-ino		2.68 (a)	334 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3S)-1-amino-3-(4-(6-isopropoxihexil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					

Tabla C. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, I, J, E, F, H (Esquema 2)

5



Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
C.1	Ácido 4-bromofenilborónico	Oct-1-ino		2.37 (a)	300 (M+H) ⁺
Producto: [(1R,3R)-1-Amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol; compuesto con ácido acético					

Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
C.2	Ácido 4-bromofenilborónico	But-3-inil-benceno		2.24 (a)	320 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(4-fenil-but-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
C.3	Ácido 4-bromofenilborónico	Hex-1-ino		2.14 (a)	272 (M+H) ⁺
Producto: [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-hex-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol; compuesto con ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-succínico					
C.4	Ácido 4-bromofenilborónico	Hept-1-ino		2.36 (a)	286 (M+H) ⁺
Producto: [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-hept-1-inil-fenil)-ciclopentil]-metanol; compuesto con ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-succínico					
C.5	Ácido 4-bromofenilborónico	6-metoxi-hex-1-ino		1.86 (a)	302 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(6-metoxi-hex-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
C.6	Ácido 4-bromofenilborónico	Prop-2-inil-benceno		2.16 (a)	306 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(3-fenil-prop-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
C.7	Ácido 4-bromofenilborónico	Pent-4-inil-benceno		2.97 (a)	334 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(5-fenil-pent-1-inil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					

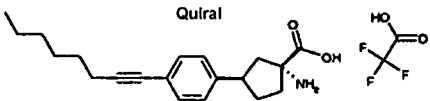
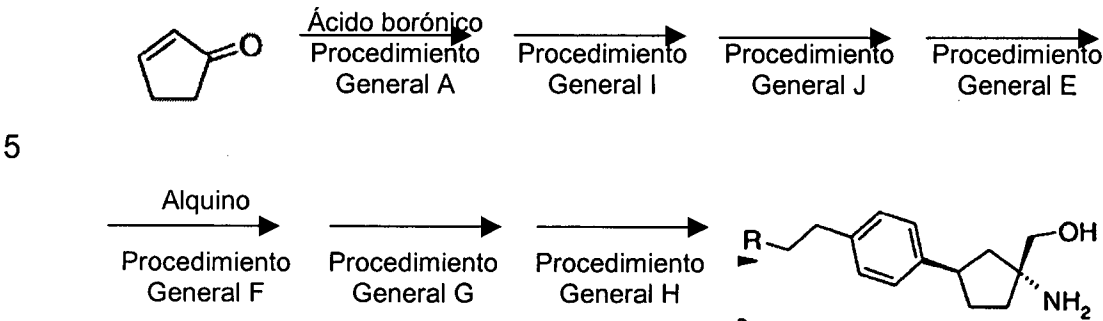
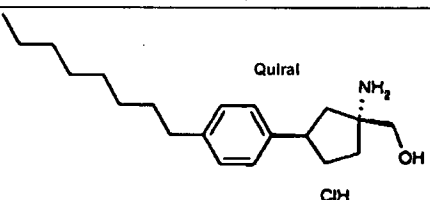
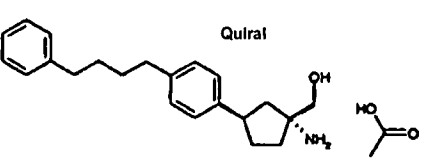
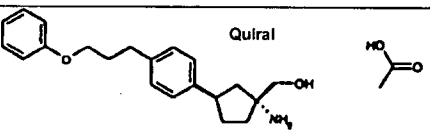
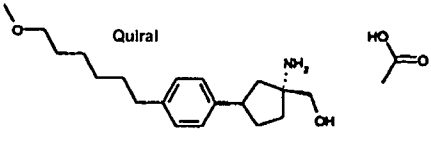
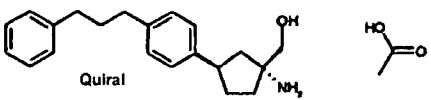
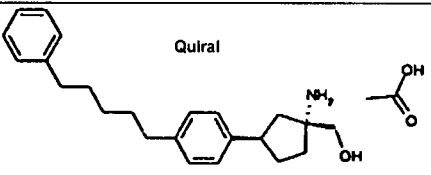
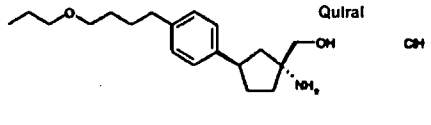
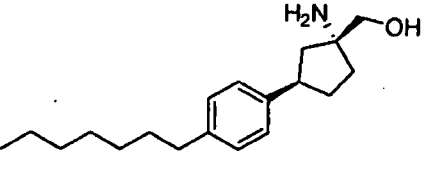
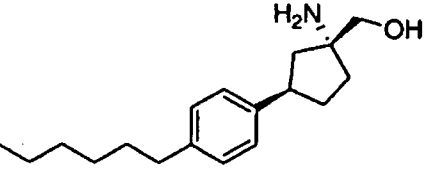
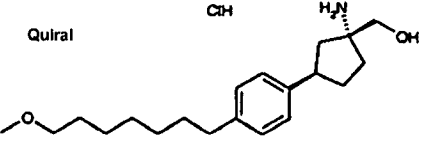
C.8	Ácido 4-bromofenilborónico	Oct-1-ino		3.02 (a)	314 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido trifluoro-acético					

Tabla D. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, I, J, E, F, G, H (Esquema 2)



Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
D.1	Ácido 4-bromofenilborónico	Oct-1-ino		1.94 (a)	304 (M+H) ⁺
Producto: [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato					
D.2	Ácido 4-bromofenilborónico	But-3-inil-benceno		2.85 (a)	324 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(4-fenil-butil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
D.3	Ácido 4-bromofenilborónico	Prop-2-iniloxi benceno		2.18 (a)	326 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					

D.4	Ácido 4-bromofenilborónico	6-metoxi-hex-1-ino		2.56 (a)	306 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(6-metoxi-hexil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
D.5	Ácido 4-bromofenilborónico	Prop-2-inil-benceno		2.27 (a)	310 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
D.6	Ácido 4-bromofenilborónico	Pent-4-inil-benceno		2.48 (a)	338 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(5-fenil-pentil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido acético					
D.7	Ácido 4-bromofenilborónico	4-propoxi-but-1-ino		2.58 (a)	305 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(4-propoxi-butil)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
D.8	Ácido 4-bromofenilborónico	Hept-1-ino		3.43 (a)	290 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-heptilfenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.9	Ácido 4-bromofenilborónico	Hex-1-ino		3.18 (a)	276 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-hexilfenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.10	Ácido 4-bromofenilborónico	7-metoxihept-1-ino (Q)		2.83 (a)	320.42 (M+H) ⁺

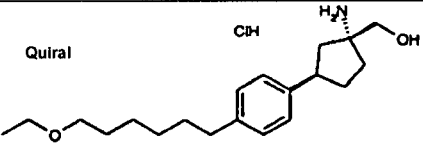
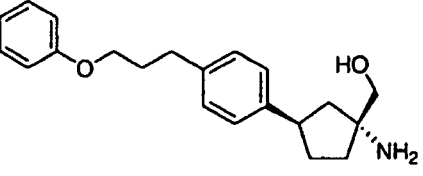
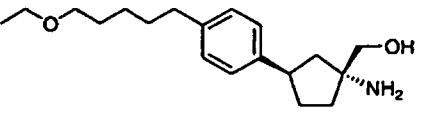
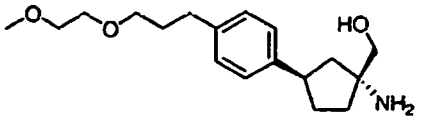
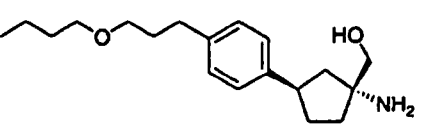
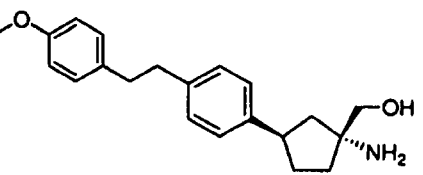
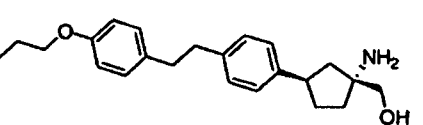
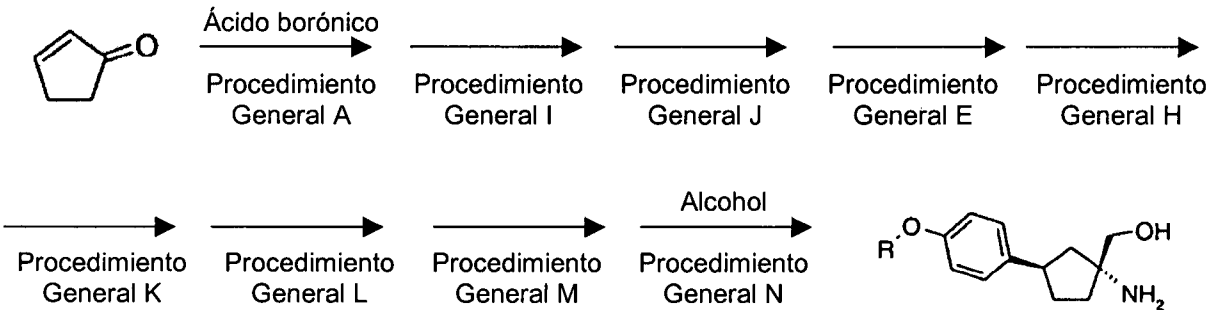
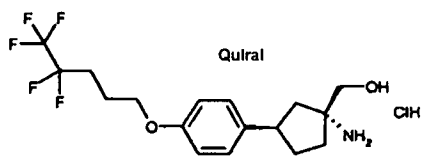
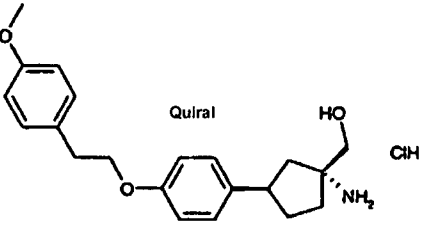
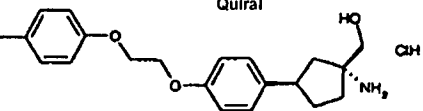
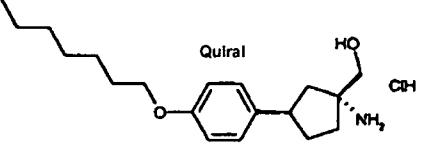
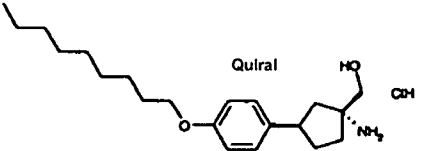
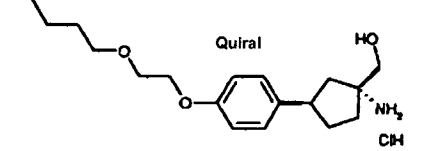
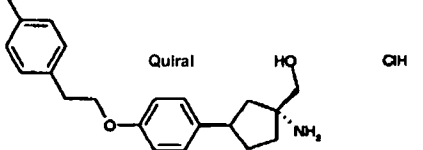
Producto: ((1R,3R)-1-Amino-3-(4-(7-metoxiheptil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.11	Ácido 4-bromofenilborónico	6-etoxihex-1-ino (Q)		2.88 (a)	320.41 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-Amino-3-(4-(6-etoxihexil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
Ej No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
D.12	Ácido 4-bromofenilborónico	(prop-2-iniloxi) benceno		2.69 (a)	326 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-Amino-3-(4-(3-fenoxipropil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.13	Ácido 4-bromofenilborónico	5-etoxipent-1-ino		2.37 (a)	306 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-Amino-3-(4-(5-etoxipentil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.14	Ácido 4-bromofenilborónico	3-(2-metoxietoxi)prop-1-ino		1.85 (a)	308 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-Amino-3-(4-(3-(2-metoxietoxi)propil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.15	Ácido 4-bromofenilborónico	1-(prop-2-iniloxi) butano		3.08 (a)	306 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-butoxipropil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.16	Ácido 4-bromofenilborónico	1-etinil-4-metoxibenceno		2.58 (a)	326 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxifenetil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
D.17	Ácido 4-bromofenilborónico	1-etinil-4-propoxibenceno		3.24 (a)	354 (M+H) ⁺
Producto: (1-amino-3-(4-(4-propoxifenetil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					

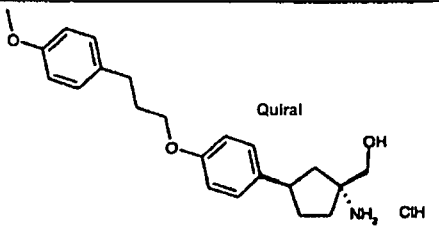
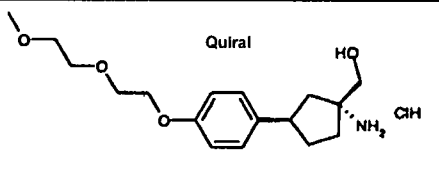
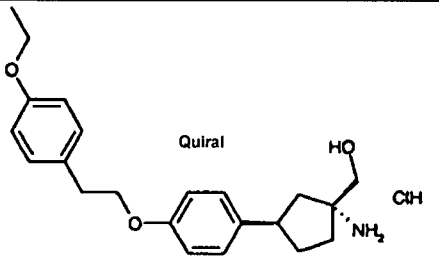
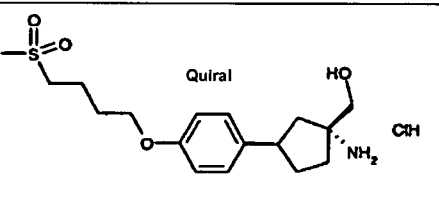
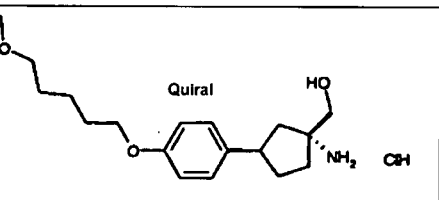
Tabla E. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, I, J, E, H, K, L, M, N (Esquema 3)

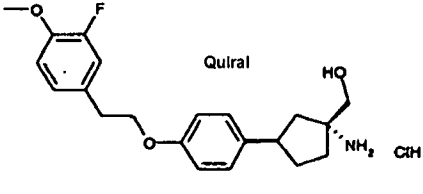
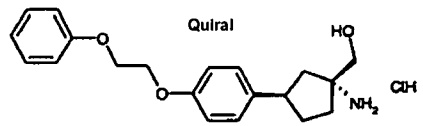
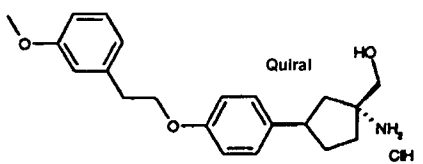
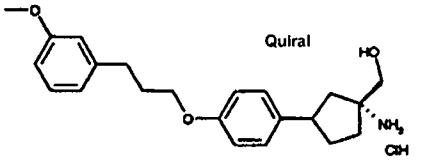
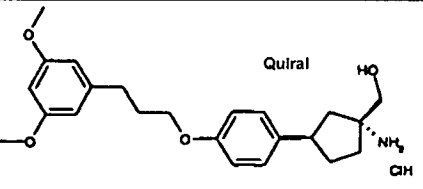
5

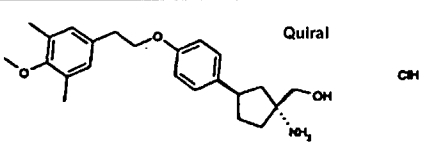
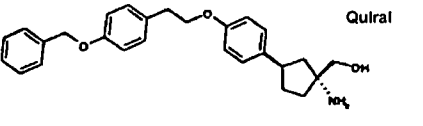
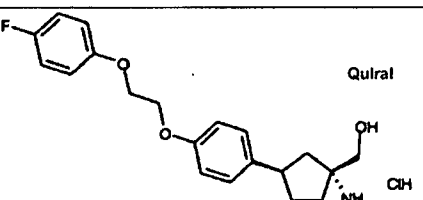
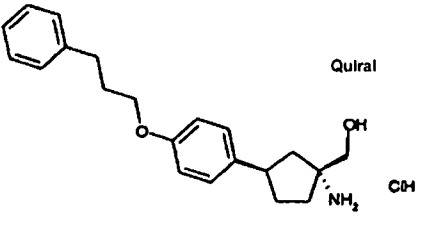
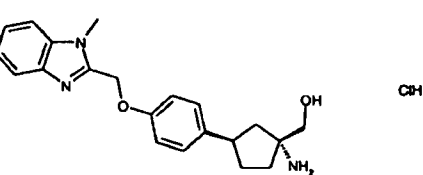


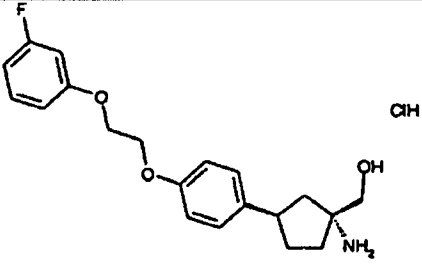
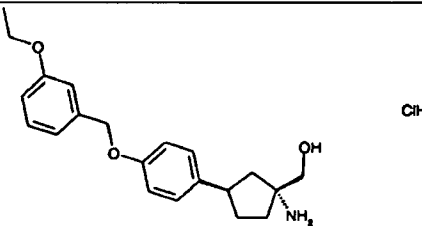
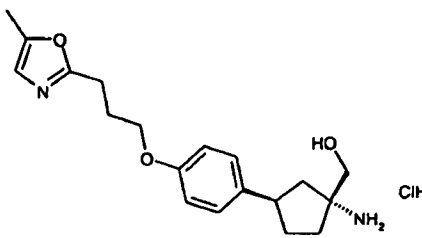
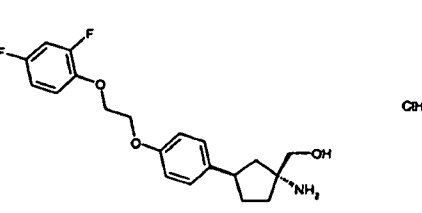
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.1	Ácido 4-metoxi fenil borónico	Octan-1-ol		2.58 (a)	320 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato					
E.2	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4-Trifluoro metilfenil)-etanol		2.11 (a)	380 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-{4-[2-(4-trifluorometil-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.3	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3-Trifluoro metilfenil)-etanol		2.68 (a)	380 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-{4-[2-(3-trifluorometil-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3-dihidroxi-succínico					
E.4	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2- <i>m</i> -tolil-oxi-etanol		2.60 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(2- <i>m</i> -toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					

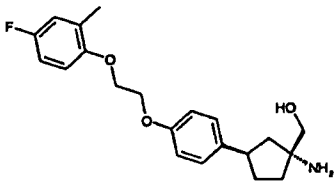
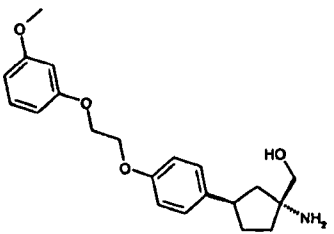
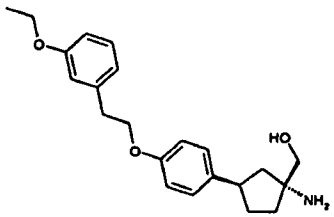
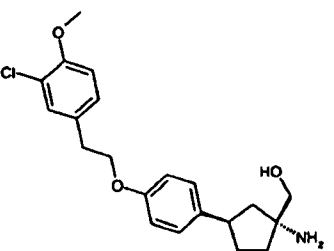
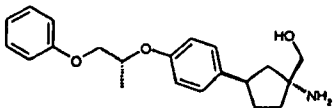
E.5	Ácido 4-metoxi fenil borónico	4,4,5,5,5 -Penta fluoro- pentan- 1-ol		2.07 (a)	368 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> -3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.6	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- metoxi- fenil)- etanol		1.91 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.7	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2- <i>p</i> - toliloxi- etanol		2.08 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-[4-(2- <i>p</i> -toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.8	Ácido 4-metoxi fenil borónico	Heptan- 1-ol		2.24 (a)	306 (M+H) ⁺
Producto: [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-heptiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato					
E.9	Ácido 4-metoxi fenil borónico	Nonan- 1-ol		2.87 (a)	334 (M+H) ⁺
Producto: [(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-Amino-3-(4-noniloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato					
E.10	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-Pentil oxi- etanol		2.45 (a)	322 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-pentiloxi-etoxi)fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.11	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2- <i>p</i> -tolil- etanol		2.60 (a)	326 (M+H) ⁺

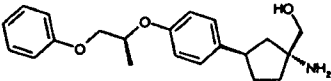
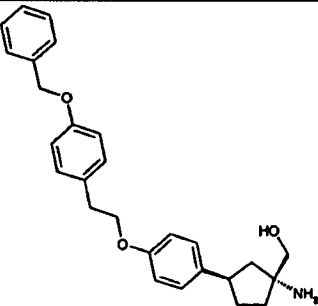
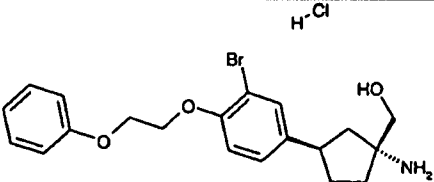
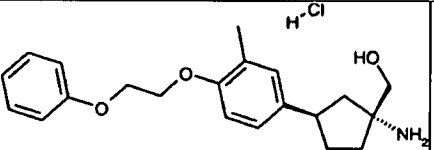
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2- <i>p</i> -tolil-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.12	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(4- metoxi- fenil)- propan- 1-ol		2.57 (a)	356 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[3-(4-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _f /min (método)	m/z
E.13	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(2- metoxi- etoxi)- etanol		1.90 (a)	310 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.14	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- etoxi- fenil)- etanol		2.63 (a)	356 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.15	Ácido 4-metoxi fenil borónico	4- metano sulfonil- butan-1- ol		1.78 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(4-metanosulfonil-butoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.16	Ácido 4-metoxi fenil borónico	5- metoxi- pentan- 1-ol		2.13 (a)	308 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(5-metoxi-pentiloxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					

E.17	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3- fluoro-4- metoxi- fenil)- etanol		2.41 (a)	360 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)- metanol; clorhidrato					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.18	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-fenoxi- etanol		2.59 (a)	328 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.19	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3- metoxi- fenil)- etanol		2.63 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.20	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(3- metoxi- fenil)- propan- 1-ol		2.47 (a)	356 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.21	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(3,5- dimetoxi- fenil)- propan- 1-ol		2.33 (a)	386 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-[3-(3,5-dimetoxi-feni)-propoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					

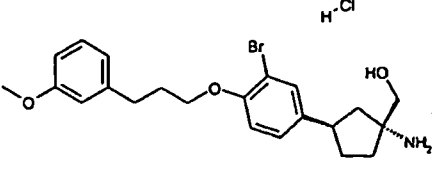
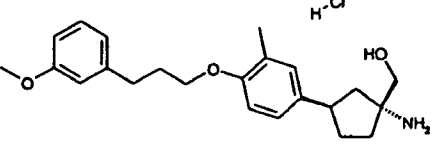
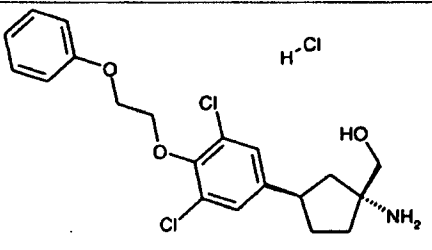
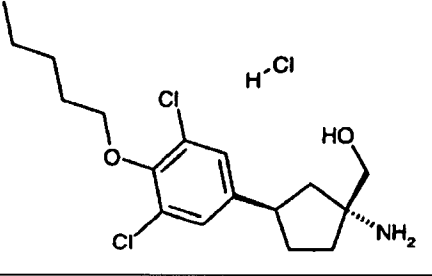
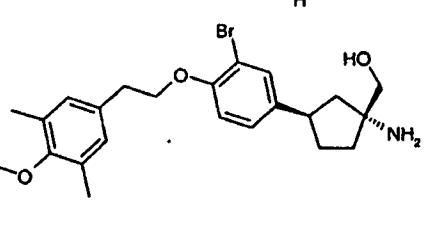
E.22	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- metoxi- 3,5- dimetil- fenil)- etanol		2.88 (a)	370 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.23	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- benciloxi -fenil)- etanol		3.28 (a)	418 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-benciloxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.24	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(fluoro- fenoxi)- etanol		2.41 (a)	346 (M+H) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.25	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-fenil- propan- 1-ol		2.52 (a)	326 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.26	Ácido 4-metoxi fenil borónico	(1-metil- 1H- benzoimi- dazol-2- il)- metanol		1.99 (a)	352 (M+H) ⁺
Producto: {(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-ilmetoxi)- fenil]-ciclopentil}-					

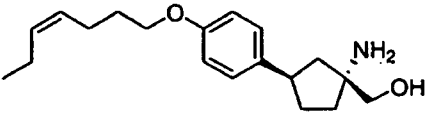
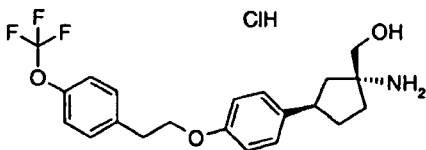
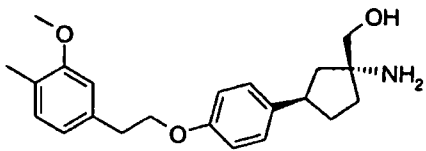
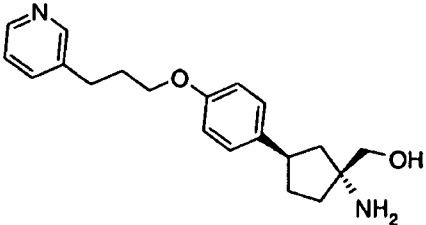
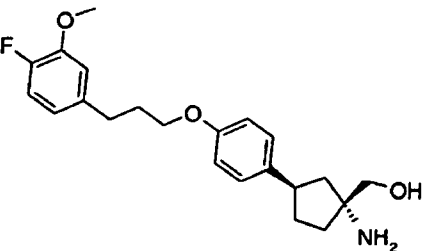
metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.27	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3- fluoro- fenoxi)- etanol (Q,H)	 <chem>COc1ccc(cc1)OCCOc2cc(F)ccc2C3CC[C@H](N)C3O</chem>	2.34 (a)	346 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-fluorofenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.28	Ácido 4-metoxi fenil borónico	(3-etoxi- fenil)- metanol	 <chem>COc1ccc(cc1)COc2cc(OC)ccc2C3CC[C@H](N)C3O</chem>	2.30 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: {(1R,3R)-1-amino-3-[4-(3-etoxi-benciloxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.29	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(5- metil- oxazol-2- il)- propano 1-ol	 <chem>COc1ccc(cc1)OCCCOc2cc(C)nn2C3CC[C@H](N)C3O</chem>	2.25 (a)	331 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[3-(5-metil-oxazol-2-il)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.30	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(2,4- difluoro- fenoxi)- etanol (Q, H)	 <chem>COc1ccc(cc1)OCCOc2cc(F)c(F)cc2C3CC[C@H](N)C3O</chem>	2.77 (a)	364 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(2,4-difluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)metanol; compuesto con ácido clorhídrico					

E.31	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- fluoro-2- metil- fenoxi)- etanol (Q, H)	 ClH	2.57 (a)	360 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.32	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3- metoxi- fenoxi)- etanol (R)	 ClH	2.60 (a)	358 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.33	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3- etoxi- fenil)- etanol (Q, H)	 ClH	2.70 (a)	356 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.34	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3- cloro-4- metoxi- fenil)- etanol (Q,H)	 ClH	2.60 (a)	376 / 378 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.35	Ácido 4-metoxi fenil borónico	(R)-1- fenoxi- propan- 2-ol (Q)	 ClH	2.71 (a)	342 (M+H) ⁺

Producto: {(1R,3R)-1-amino-3-[4-((R)-1-metil-2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.36	Ácido 4-metoxi fenil borónico	(S)-1- fenoxi- propan- 2-ol (Q)	 CH	2.32 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: {(1R,3R)-1-amino-3-[4-((S)-1-metil-2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metano; compuesto con ácido clorhídrico					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.37	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- benciloxi -fenil)- etanol	 CH	2.49 (a)	418 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-[4-[2-(4-benciloxi-fenil)-etoxi]-fenil]-ciclopentil)-metanol; compuesto con ácido clorhídrico					
E.38	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-fenoxi- etanol	 H ⁺ Cl	2.94 (a)	406 / 408 (M+H) ⁺
Producto: {(1R,3R)-1-amino-3-[3-bromo-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.39	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-fenoxi- etanol	 H ⁺ Cl	2.93 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: {(1R,3R)-1-amino-3-[3-metil-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					

241

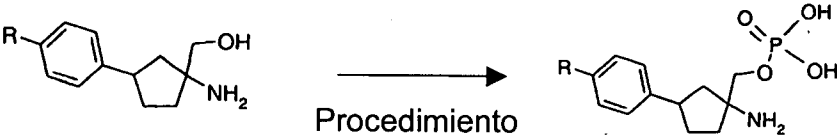
E.40	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(3- metoxi- fenil)- propan- 1-ol (R)		2.60 (a)	434 / 436 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{3-bromo-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.41	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(3- metoxi- fenil)- propan- 1-ol (R)		3.12 (a)	370 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-3-metil-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.42	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-fenoxi- etanol		2.93 (a)	396 / 398 / 400 (M+H) ⁺
Producto: {(1R,3R)-1-amino-3-[3,5-dicloro-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato					
E.43	Ácido 4-metoxi fenil borónico	Pentan- 1-ol		3.12 (a)	346 / 348 / 350 (M+H) ⁺
Producto: [(1R,3R)-1-amino-3-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato					
E.44	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- metoxi- 3,5- dimetil- fenil)- etanol		2.84 (a)	448 / 450 (M+H) ⁺

Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{3-bromo-4-[2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.45	Ácido 4-metoxi fenil borónico	(Z)-hept- 4-en-1-ol		2.83 (a)	304 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((Z)-hept-4-eniloxi)fenil)ciclopentil)metanol					
E.46	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4-(trifluoro metoxi) fenil) etanol		3.03 (a)	396.32 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato					
E.47	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(3-metoxi- 4-metil fenil) etanol		2.72 (a)	356.42 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-metoxi-4-metilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metanol					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.48	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(piridin- 3-il) propan- 1-ol		1.47 (a)	327.20 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(piridin-3-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol					
E.49	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(4-fluoro-3-metoxi fenil) propan- 1-ol		2.84 (a)	374.38 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol					

E.50	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(2- metoxi fenil) propan- 1-ol		2.92 (a)	356.42 (M+H) ⁺
((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(2-metoxifenil)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol					
E.51	Ácido 4-metoxi fenil borónico	2-(4- metoxi- 3-metil fenil) etanol		2.95 (a)	356.42 (M+H) ⁺
((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxi-3-metilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metanol					
E.52	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3-(tiofen- 2-il) propan- 1-ol		2.10 (a)	332.21 (M+H) ⁺
((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol					
Ej No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
E.53	Ácido 4-metoxi fenil borónico	3- (piridin- 4-il) propan- 1-ol		1.43 (a)	327.21 (M+H) ⁺
((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(piridin-4-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol					

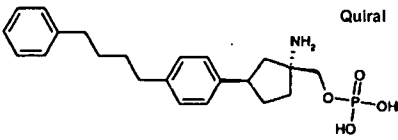
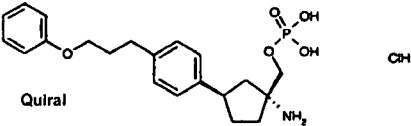
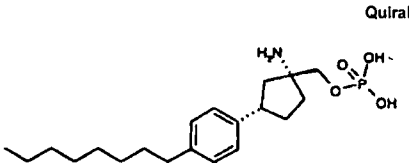
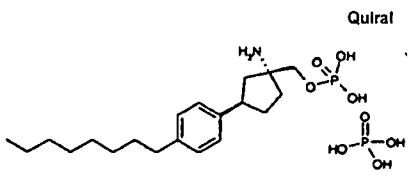
Tabla F. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales O (Esquema 4)

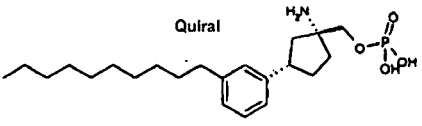
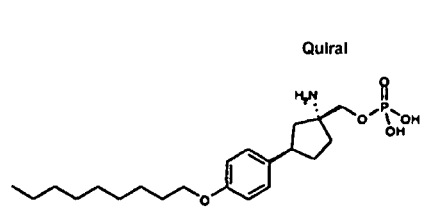
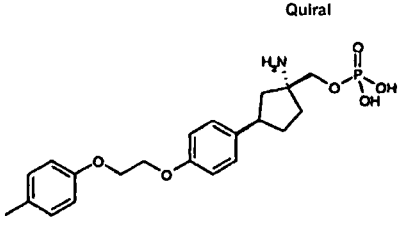
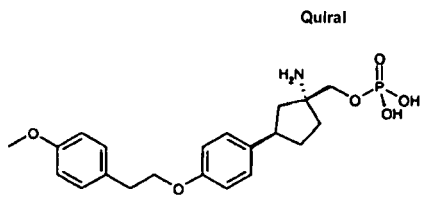
Las letras en paréntesis por debajo de los precursores amino – alcohol
5 indican el Procedimiento General por medio del cual el precursor amino – alcohol fue preparado.

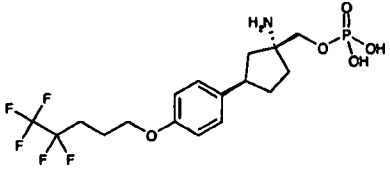
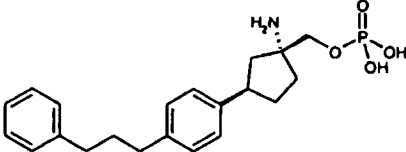
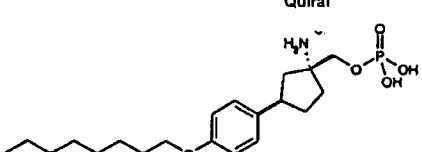
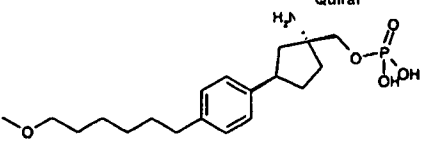


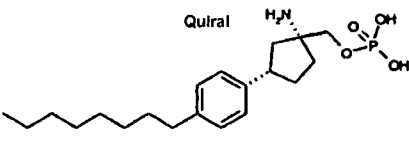
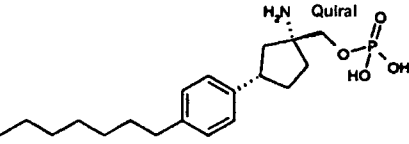
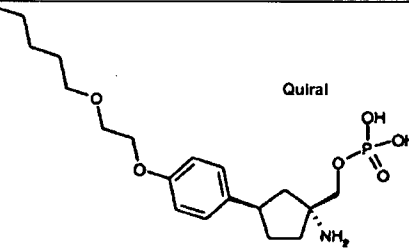
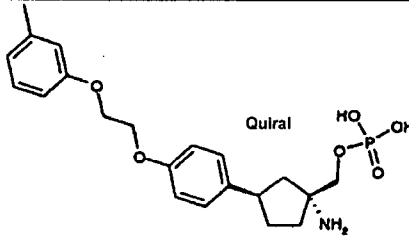
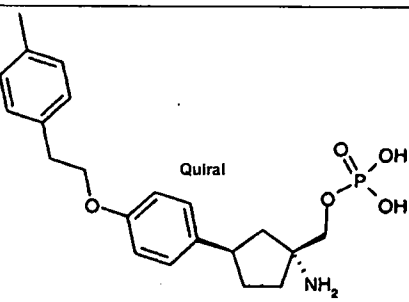
144

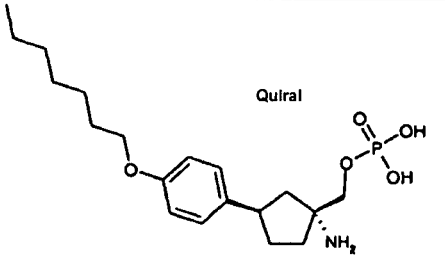
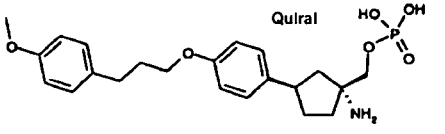
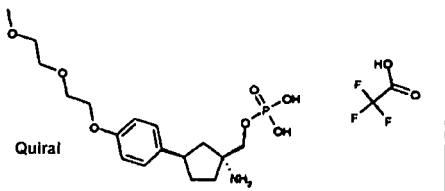
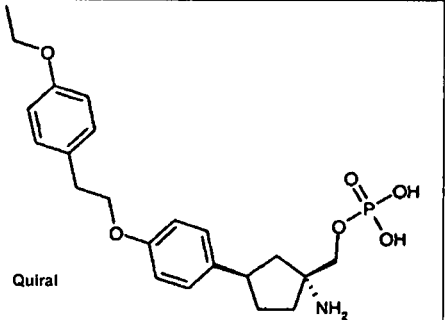
General O

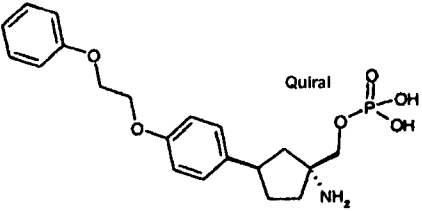
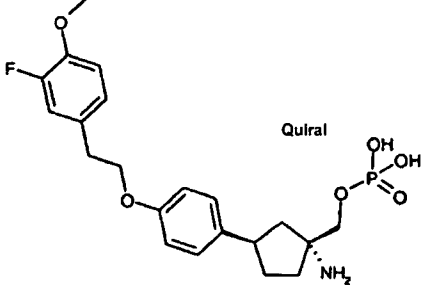
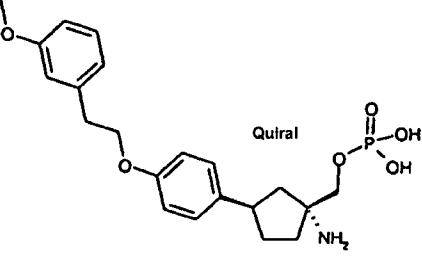
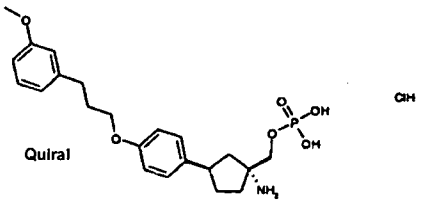
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.1	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(4-fenil-butil)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, F, G, H)		2.13 (a)	404 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(4-fenil-butil)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.2	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, F, G, H)		2.57 (a)	406 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico; clorhidrato				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.3	[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol (A, B, C, D, E, F, G, H)		2.35 (a)	382 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.4	[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, F, G, H)		2.59 (c)	384 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] ester del ácido fosfórico; compuesto con ácido fosfórico				

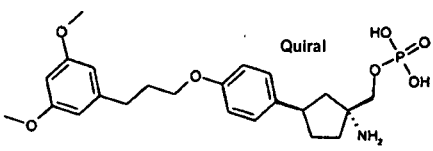
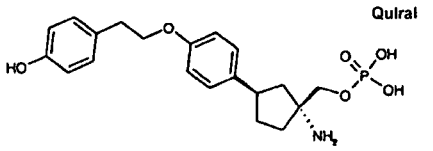
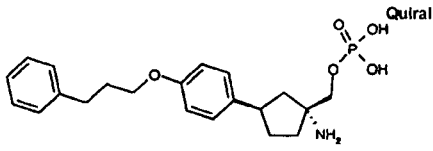
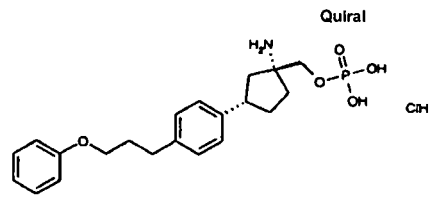
F.5	[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(3-decil-fenil)-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, F, G, H)		1.67 (b)	412 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(3-decil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.6	[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-noniloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.44 (d)	330 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-noniloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.7	{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-p-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		1.94 (d)	422 (M+H) ⁺
Producto: mono-{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-p-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.8	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]fenil}-ciclopentil)-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		1.87 (d)	422 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				

F.9	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)}		1.99 (d)	448 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentiloxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.10	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, F, G, H)}		2.03 (d)	388 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propil)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.11	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)}		2.29 (d)	400 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-octiloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.12	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(6-metoxi-hexil)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, F, G, H)}		1.83 (d)	386 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(6-metoxi-hexil)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.13	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-		2.36 (d)	382 (M+H) ⁺

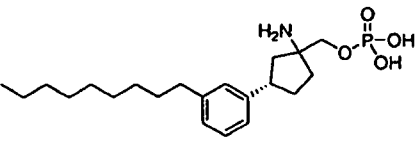
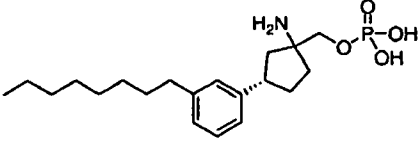
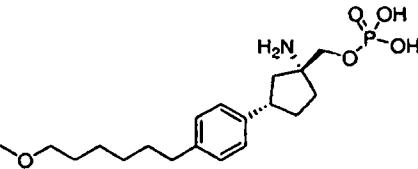
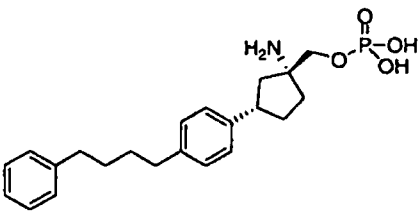
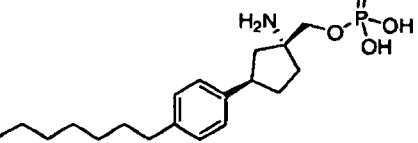
	ciclopentil]-metanol (A, B, C, D, E, F, G, H)			
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.14	[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-heptil-fenil)-ciclopentil]-metanol (A, B, C, D, E, F, G, H)		2.18 (a)	370 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-heptil-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.15	{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-pentiloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.49 (a)	402 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: mono-{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-pentiloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.16	{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-m-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.53 (a)	422 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: mono-{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-m-toliloxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	<i>m/z</i>
F.17	{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-p-tolil-etoxi)-fenil]-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.60 (a)	406 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺

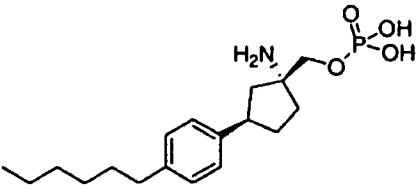
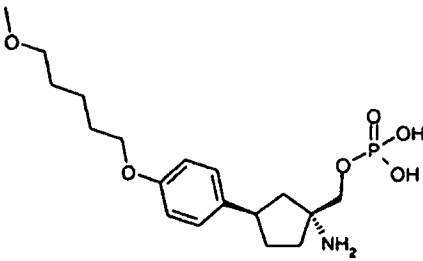
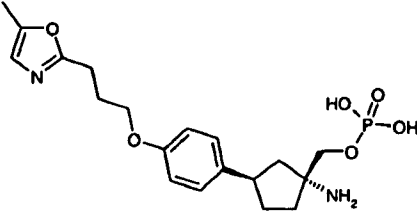
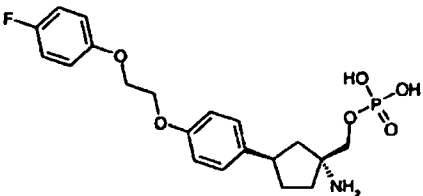
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2- <i>p</i> -tolil-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.18	[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-heptiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.80 (a)	386 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-heptiloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.19	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.51 (a)	436 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[3-(4-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.20	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		1.79 (a)	390 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico; compuesto con ácido trifluoro-acético				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.21	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.63 (a)	436 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				

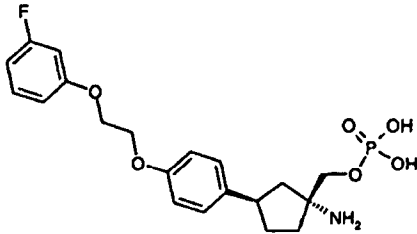
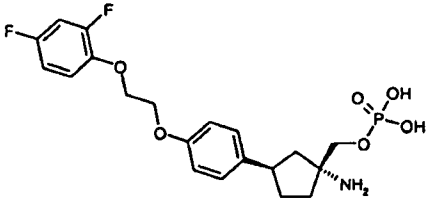
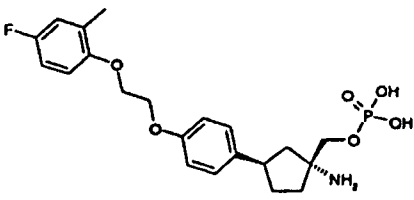
F.22	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)}		2.47 (a)	408 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.23	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)}		2.53 (a)	440 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.24	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)}		2.57 (a)	420 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.25	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)}		2.63 (a)	436 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico; clorhidrato				

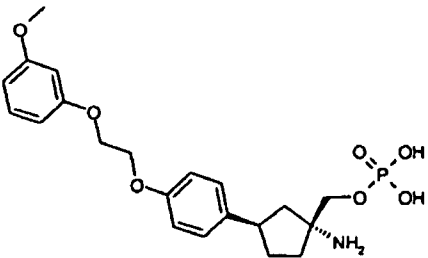
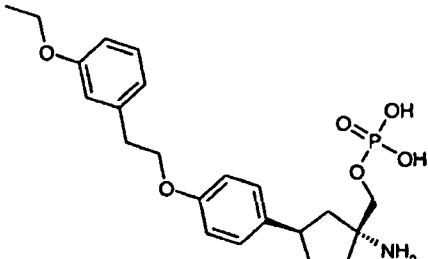
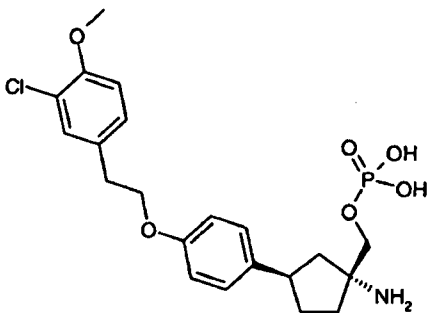
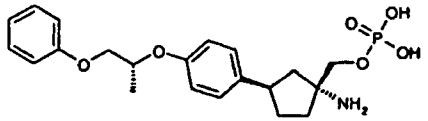
F.26	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.63 (a)	466 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[3-(3,5-dimetoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.27	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-benciloxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		1.61 (b)	408 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(4-hidroxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.28	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.59 (a)	404 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenil-propoxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.29	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentil}-metanol (A, B, C, D, E, F, G, H)		1.93 (d)	406 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico; clorhidrato				

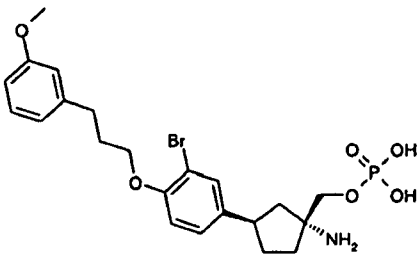
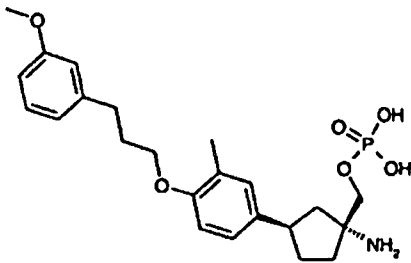
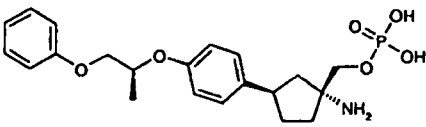
101

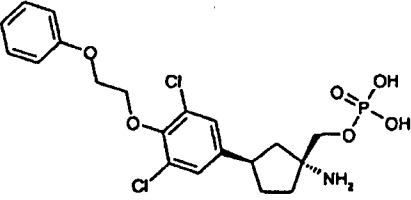
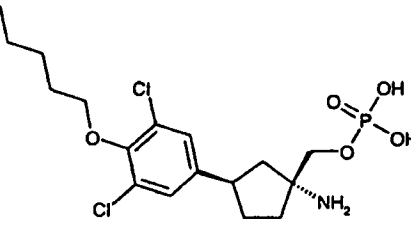
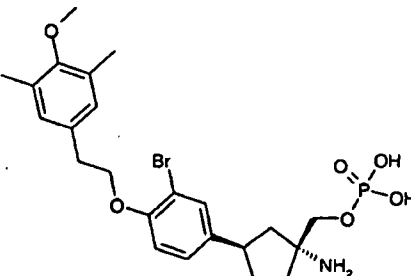
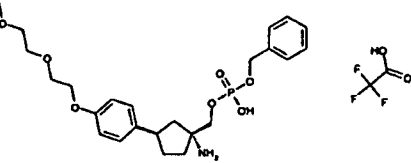
F.30	((3S)-1-amino-3-(3-nonilfenil) ciclopentil)metanol ; clorhidrato (A, B, D, E, F, G, H)		2.50 (d)	398 (M+H) ⁺
Producto: mono-((3S)-1-amino-3-(3-nonilfenil)ciclopentil)metil éster del ácido fosfórico				
F.31	((3S)-1-amino-3-(3-octilfenil) ciclopentil)-metanol (A, B, D, E, F, G, H)		2.30 (d)	384 (M+H) ⁺
Producto: mono-((3S)-1-amino-3-(3-octilfenil)ciclopentil)metil éster del ácido fosfórico				
F.32	((1R,3S)-1-amino-3-(4-(6-metoxihexil)fenil) ciclopentil)metanol ; clorhidrato (A, B, C, D, E, F, G, H)		2.10 (d)	404 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3S)-1-amino-3-(4-(6-metoxihexil)fenil)ciclopentil)metil éster del ácido fosfórico				
F.32	((1R,3S)-1-amino-3-(4-(4-fenilbutil)fenil) ciclopentil)metanol ; clorhidrato (A, B, C, D, E, F, G, H)		1.81 (d)	386 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3S)-1-amino-3-(4-(4-fenilbutil)fenil)ciclopentil)metil éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.33	((1R,3R)-1-amino-3-(4-heptilfenil)ciclopentil)metanol;		2.16 (d)	370 (M+H) ⁺

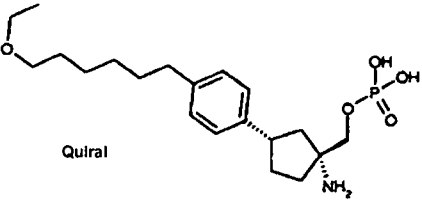
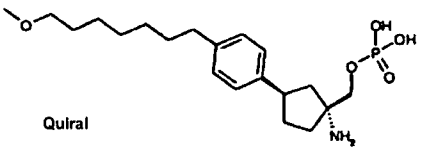
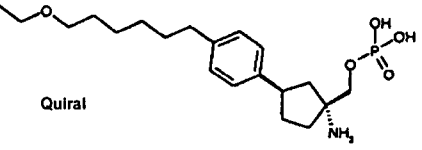
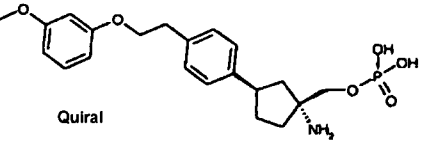
	clorhidrato (A, I, J, E, F, G, H)			
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-(4-heptilfenil)ciclopentil)metil éster del ácido fosfórico				
F.34	((1R,3R)-1-amino-3-(4-hexilfenil)ciclopentil) metanol (A, I, J, E, F, G, H)		2.04 (d)	356 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-(4-hexilfenil)ciclopentil)metil éster del ácido fosfórico				
F.35	{(1R,3R)-1-amino-3-[4-(5-metoxipentiloxi)-fenil]-ciclopentil}- metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.13 (a)	404 (M+H) ⁺
Producto: mono-{(1R,3R)-1-amino-3-[4-(5-metoxipentiloxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.36	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[3-(5-metiloxazol-2-il)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)- metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.23 (a)	386 (M-H) ⁻
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[3-(5-metiloxazol-2-il)-propoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.37	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(4-fluorofenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-		2.47 (a)	426 (M+H) ⁺

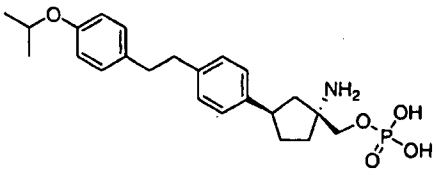
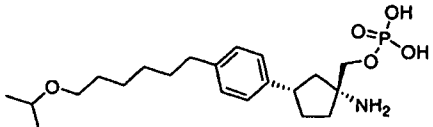
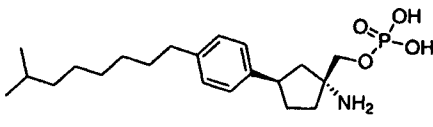
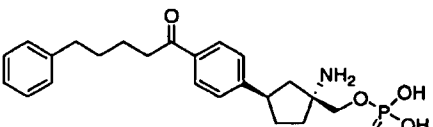
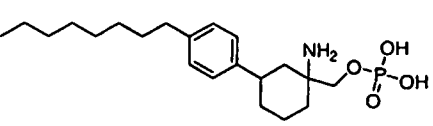
	metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)			
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.38	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-fluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.52 (a)	424 (M-H) ⁻
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-fluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.39	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(2,4-difluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.54 (a)	442 (M-H) ⁻
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(2,4-difluoro-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.40	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.64 (a)	440 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				

ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.41	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.45 (a)	438 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-metoxi-fenoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.42	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.65 (a)	436 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-etoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
F.43	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.60 (a)	456 / 458 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(3-cloro-4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.44	{{(1R,3R)-1-amino-3-{4-((R)-1-metil-2-fenoxi-etoxi)-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J,		2.57 (a)	422 (M+H) ⁺

	E, H, K, L, M, N)			
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-((R)-1-metil-2-fenoxi-etoxi)-fenil}-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.45	((1R,3R)-1-amino-3-{3-bromo-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.76 (a)	514 / 516 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{3-bromo-4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-fenil}-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.46	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-3-metil-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.74 (a)	450 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-[3-(3-metoxi-fenil)-propoxi]-3-metil-fenil}-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.47	((1R,3R)-1-amino-3-{4-((S)-1-metil-2-fenoxi-etoxi)-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.57 (a)	422 (M+H) ⁺
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{4-((S)-1-metil-2-fenoxi-etoxi)-fenil}-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z

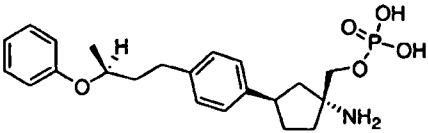
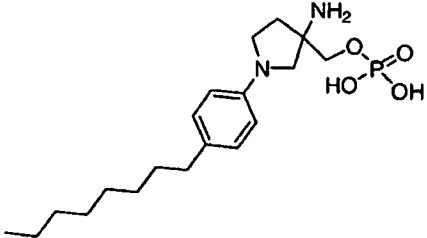
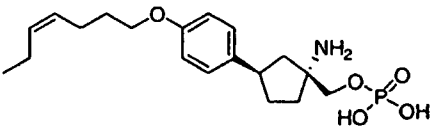
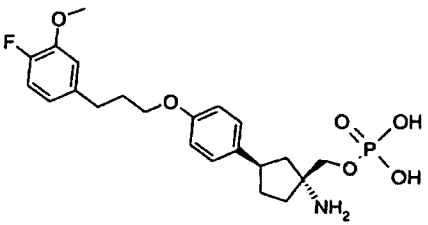
F.48	{(1R,3R)-1-amino-3-[3,5-dicloro-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentil}-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.73 (a)	476 / 478 (M+H) ⁺
Producto: mono-{(1R,3R)-1-amino-3-[3,5-dicloro-4-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-ciclopentilmetil} éster del ácido fosfórico				
F.49	[(1R,3R)-1-amino-3-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-ciclopentil]-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.89 (a)	426 / 428 (M+H) ⁺
Producto: mono-[(1R,3R)-1-amino-3-(3,5-dicloro-4-pentiloxi-fenil)-ciclopentilmetil] éster del ácido fosfórico				
F.50	((1R,3R)-1-amino-3-{3-bromo-4-[2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.76 (a)	526 / 528 (M-H) ⁻
Producto: mono-((1R,3R)-1-amino-3-{3-bromo-4-[2-(4-metoxi-3,5-dimetil-fenil)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil) éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.51	((1R,3R)-1-amino-3-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentil)-metanol; clorhidrato (A, I, J,		2.33 (a)	480 (M+H) ⁺

	E, H, K, L, M, N)			
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-fenil}-ciclopentilmetil éster benciléster del ácido fosfórico; compuesto con ácido trifluoro-acético				
F.52	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-(6-etoxihexil)fenil)ciclopentil}}-metanol (A, B, C, D, E, F (Q), G, H)		2.60 (a)	400.38 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-(6-etoxihexil)fenil)ciclopentil}metil} éster del ácido fosfórico				
F.53	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(7-metoxiheptil)fenil)ciclopentil}}-metanol (A, I, J, E, F (Q), G, H)		2.62 (a)	400.41 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(7-metoxiheptil)fenil)ciclopentil}metil} éster del ácido fosfórico				
F.54	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(6-etoxihexil)fenil)ciclopentil}}-metanol (A, I, J, E, F (Q), G, H)		2.62 (a)	400.38 (M+H) ⁺
Producto: mono-{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(6-etoxihexil)fenil)ciclopentil}metil} éster del ácido fosfórico				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.55	{{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(2-(3-metoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentil}}-metanol (A, I, J, E, S, T, U, M, V, H)		2.52 (a)	422.39 (M+H) ⁺

Producto: mono-{(1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(2-(3-metoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentil)-metil} éster del ácido fosfórico				
F.56	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(4-isopropoxifenetil)fenil)ciclopentil) metanol		2.87 (a)	434 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(4-isopropoxifenetil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.57	((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-(6-isopropoxihexil)fenil)ciclopentil) metanol		2.83 (a)	414 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-(6-isopropoxihexil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.58	((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(7-metiloctil)fenil)ciclopentil) metanol		3.34 (a)	398 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(7-metiloctil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.59	1-(4-((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)fenil)-5-fenilpentan-1-ona		2.64 (a)	432 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: ((1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-(4-(5-fenilpentanoil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	<i>m/z</i>
F.60	(1-amino-3-(4-octilfenil)ciclohexil) metanol		4.53 (a)	398 (<i>M</i> + <i>H</i>) ⁺
Producto: (1-amino-3-(4-octilfenil)ciclohexil)metil dihidrógeno fosfato				

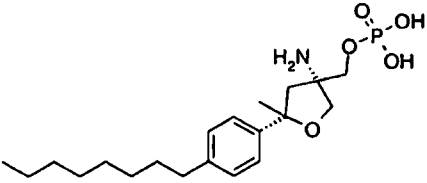
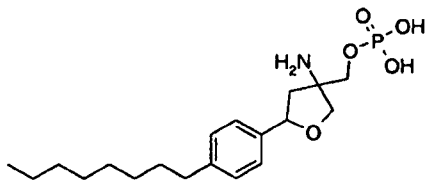
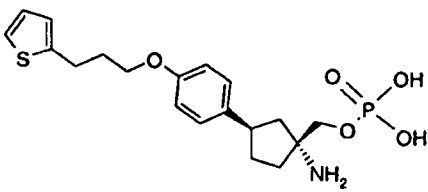
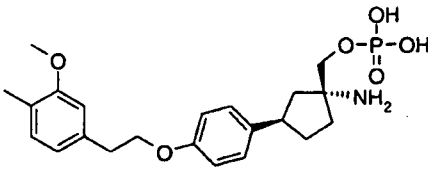
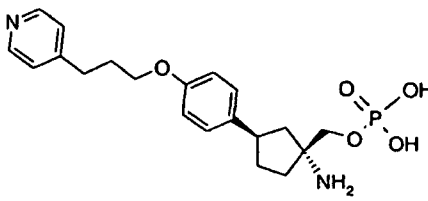
F.61	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-propoxibutil)fenil)ciclopentil)metanol		2.41 (a)	386 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-propoxibutil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.62	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(5-etoxipentil)fenil)ciclopentil)metanol		1.79 (a)	386 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(5-etoxipentil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.63	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-butoxipropil)fenil)ciclopentil)metanol		2.54 (a)	386 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-butoxipropil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.64	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxifenetil)fenil)ciclopentil)metanol		2.53 (a)	406 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxifenetil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.65	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(3-metoxifenoxi)propil)fenil)ciclopentil)metanol		2.63 (a)	436 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(3-metoxifenoxi)propil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.66	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(2-(3-etoxifenoxi))		2.65 (a)	436 (M+H) ⁺

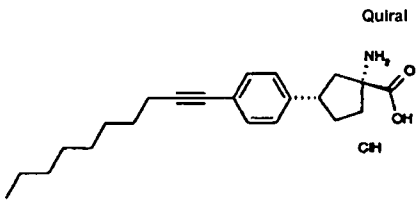
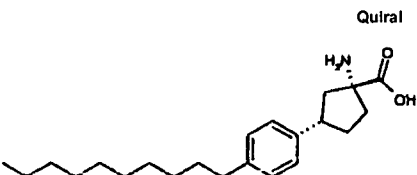
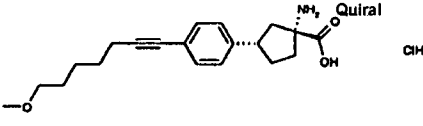
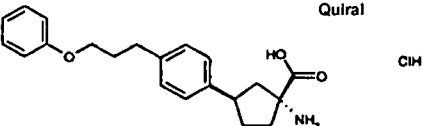
	etil)fenil) ciclopentil)metanol			
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(2-(3-etoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.67	((1R,3R)-1-amino- 3-(4-(2-(3-(trifluorometoxi) fenoxi)etil)fenil) ciclopentil)metanol		2.84 (a)	476 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)etil)fenil) ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.68	((1R,3R)-1-amino- 3-(4-((R)-3-fenoxibutil)fenil) ciclopentil)metanol		1.97 (a)	420 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((R)-3-fenoxibutil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.69	((1R,3R)-1-amino- 3-(4-(4-propoxifenetil)fenil) ciclopentil)metanol		2.87 (a)	434 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-propoxifenetil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.70	((1R,3R)-1-amino- 3-(4-((R)-3-(3-metoxifenoxi)butil) fenil)ciclopentil) metanol		2.73 (a)	450 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((R)-3-(3-metoxifenoxi)butil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z
F.71	((1R,3R)-1-amino- 3-(4-((S)-3-(3-metoxifenoxi)butil) fenil)ciclopentil)		2.73 (a)	450 (M+H) ⁺

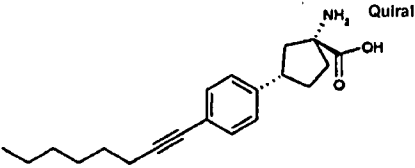
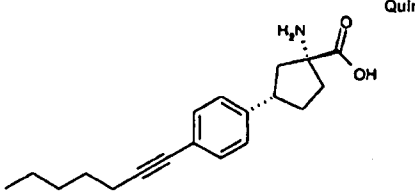
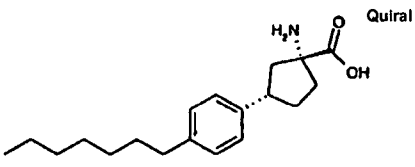
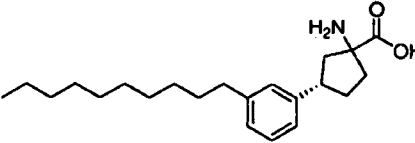
	metanol			
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((S)-3-(3-metoxifenoxi)butil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.72	((1R,3R)-1-amino-3-(4-((S)-3-fenoxibutil)fenil)ciclopentil)-metanol		1.97 (a)	420 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((S)-3-fenoxibutil)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.73	(3-amino-1-(4-octilfenil)pirrolidin-3-il)metanol		2.30 (a)	385 (M+H) ⁺
Producto: (3-amino-1-(4-octilfenil)pirrolidin-3-il)metil dihidrógeno fosfato				
F.74	((1R,3R)-1-amino-3-(4-((Z)-hept-4-eniloxi)fenil)ciclopentil)metanol		2.82 (a)	384 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((Z)-hept-4-eniloxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.75	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		0.85 (a)	454.38 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(4-fluoro-3-metoxifenil)propoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z

T2
S 6802/09

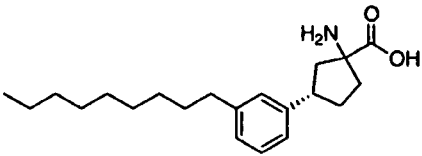
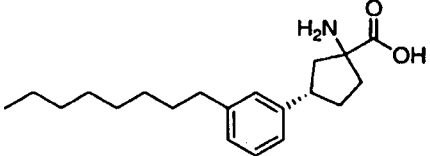
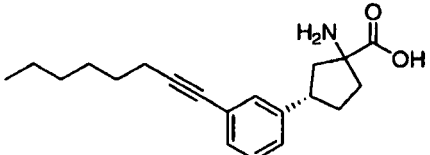
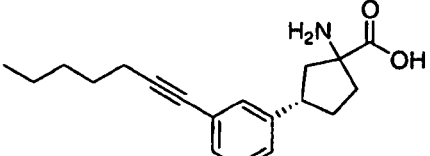
F.76	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(2-metoxifenil)propoxi)fenil)ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.67 (a)	436.35 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(2-metoxifenil)propoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.77	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxi-3-metilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.67 (a)	436.42 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxi-3-metilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.78	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metanol, HCl (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		1.98 (a)	450.20 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.79	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-trifluorometoxi)fenetoxi)fenil)ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.81 (a)	474.44 (M-H) ⁻
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-trifluorometoxi)fenetoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	Rt/min (método)	m/z

F.80	(3-amino-5-metil-5-(4-octilfenil) tetrahidrofuran-3-il) metanol		2.02 (f)	400.29 (M+H) ⁺
Producto: ((3S,5S)-3-amino-5-metil-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metil dihidrógeno fosfato				
F.81	(3-amino-5-(4-octilfenil) tetrahidrofuran-3-il) metanol		3.07 (a)	386.21 (M+H) ⁺
Producto: (3-amino-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metil dihidrógeno fosfato				
F.82	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(tiofen-2-il)propoxi)fenil) ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.57 (a)	412.35 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.83	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-metoxi-4-metilfenetoxi)fenil) ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		2.69 (a)	436.38 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-metoxi-4-metilfenetoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
F.84	((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(piridin-4-il)propoxi)fenil) ciclopentil)metanol (A, I, J, E, H, K, L, M, N)		1.58 (a)	407.23 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(piridin-4-il)propoxi)fenil)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato				
Ej	Amino - alcohol	Producto	Rt/min	m/z

clorhidrato				
Ej No.	Éster	Producto	R _t /min (método)	m/z
G.3	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-dec-1-inil-fenil)-ciclopentano carboxílico (A, B, C, D, E, F)		1.69 (b)	342 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-dec-1-inil-fenil)-ciclopentano carboxílico; clorhidrato				
G.4	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-decil-fenil)-ciclopentano carboxílico (A, B, C, D, E, F, G)		2.51 (b)	346 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-decil-fenil)-ciclopentano carboxílico				
G.5	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-[4-(7-metoxi-hept-1-inil)-fenil]-ciclopentano carboxílico (A, B, C, D, E, F)		2.02 (e)	330 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-[4-(7-metoxi-hept-1-inil)-fenil]-ciclopentano carboxílico; clorhidrato				
G.6	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentano carboxílico (A, I, J, E, F, G)		2.66 (a)	340 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-1-amino-3-[4-(3-fenoxi-propil)-fenil]-ciclopentano				

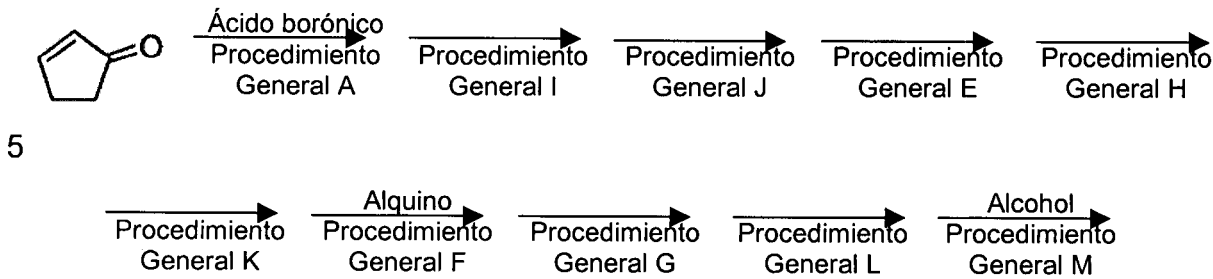
carboxílico; clorhidrato				
Ej No.	Éster	Producto	R _t /min (método)	m/z
G.7	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentano carboxílico (A, B, C, D, E, F)		2.30 (a)	314 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentano carboxílico				
G.8	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-hept-1-inil-fenil)-ciclopentano carboxílico (A, B, C, D, E, F)		2.14 (a)	298 (M-H) ⁻
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-hept-1-inil-fenil)-ciclopentano carboxílico				
G.9	Éster metilo del ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-heptil-fenil)-ciclopentano carboxílico (A, B, C, D, E, F, G)		3.02 (a)	304 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-1-amino-3-(4-heptil-fenil)-ciclopentano carboxílico				
G.10	1-amino-3-(3-decilfenil)-ciclopentano carboxilato de (3 <i>S</i>)-metilo; clorhidrato (A, B, D, E, F, G)		3.62 (a)	346 (M+H) ⁺
Producto: ácido (3 <i>S</i>)-1-amino-3-(3-decilfenil)-ciclopentano carboxílico				
Ej No.	Éster	Producto	R _t /min (método)	m/z

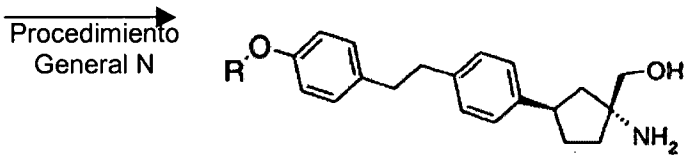
167

G.11	1-amino-3-(3-nonilfenil) ciclopentano carboxilato de (3S)-metilo; clorhidrato (A, B, D, E, F, G)		2.67 (a)	332 (M+H) ⁺
Producto: ácido (3S)-1-amino-3-(3-nonilfenil) ciclopentano carboxílico				
G.12	1-amino-3-(3-octilfenil) ciclopentano carboxilato de (3S)-metilo; clorhidrato (A, B, D, E, F, G)		2.46 (a)	318 (M+H) ⁺
Producto: ácido (3S)-1-amino-3-(3-octilfenil) ciclopentano carboxílico				
G.13	1-amino-3-(3-oct-1-inil)fenil) ciclopentano carboxilato de (3S)-metilo; clorhidrato (A, B, D, E, F)		3.06 (a)	314 (M+H) ⁺
Producto: ácido (3S)-1-amino-3-(3-oct-1-inil)fenil) ciclopentano carboxílico				
G.14	1-amino-3-(3-hept-1-inil)fenil) ciclopentano carboxilato de (3S)-metilo; clorhidrato (A, B, D, E, F)		2.12 (a)	300 (M+H) ⁺
Producto: ácido (3S)-1-amino-3-(3-hept-1-inil)fenil) ciclopentano carboxílico				
Ej No.	Éster	Producto	R _t /min (método)	m/z

G.15	1-amino-3-(4-(3-fenilpropil)fenil) ciclopentano carboxilato de (1R, 3S)-metilo; clorhidrato (A, B, C, D, E, F, G)		2.91 (a)	338 (M+H) ⁺
Producto: ácido (1R,3S)-1-amino-3-(4-(3-fenilpropil)fenil) ciclopentano carboxílico				
G.16	(7R)-7-(4-benciloxi)-3-clorofenil)-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona (A,B)		2.12 (c)	346, 348 (M+H) ⁺
Producto: ácido (3R)-1-amino-3-(4-benciloxi)-3-clorofenil) ciclopentano carboxílico				
G.17	Ácido (3S)-1-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil) ciclopentano carboxílico (A, B, D)		3.26 (a)	372 (M+H) ⁺
Producto: Ácido (3S)-1-amino-3-(3-(dec-1-inil)-4-metoxifenil) ciclopentano carboxílico				

Tabla H. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, I, J, E, F, G, H, K, L, M, N (Esquema 11)

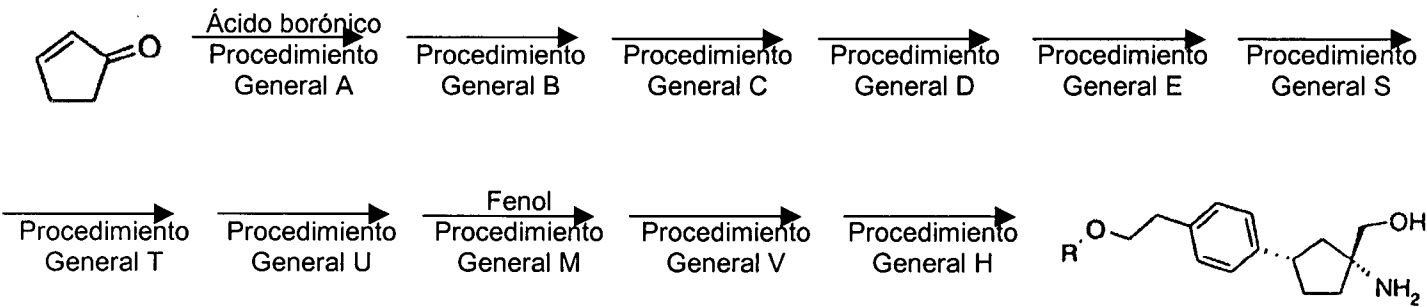




Ej. No.	Ácido borónico	Alquino	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
H.1	Ácido 4-bromofenil borónico	1-etinil-4-metoxi benceno	propan-2-ol		2.84(a)	355 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-isopropoxifenetil)fenil)ciclopentil)metanol						

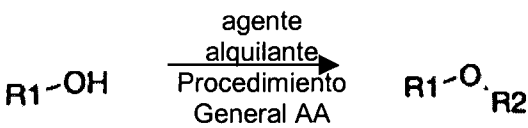
Tabla I. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, B, C, D, E, S, T, U, M, V, H (Esquema 7)

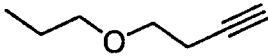
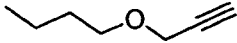
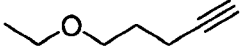
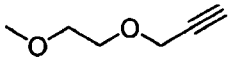
5



Ej. No.	Ácido borónico	Fenol	Producto	R _t /min (método)	m/z
I.1	Ácido 4-bromofenil borónico	3-metoxi fenol		2.84(a)	355 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(2-(3-metoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					
I.2	Ácido 4-bromofenil borónico	4-metoxi fenol		2.66(a)	342.39 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(2-(4-metoxifenoxi)etil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato					

Tabla J. Intermediarios preparados siguiendo el procedimiento general AA (Esquema 8)



Ej. No.	Alcohol	Agente alquilante	Producto	RMN H ¹ (400 MHz, DMSO-d ₆)
J.1	But-3-in-1-ol	1-yodopropano		δ. 3.56 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 2.47 (dt, 2H), 1.98 (t, 1H), 1.62 – 1.58 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)
Producto: 4-propoxibut-1-ino				
J.2	Prop-2-in-1-ol	1-yodobutano		δ. 4.11 (d, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.39 (t, 1H), 1.59 – 1.53 (m, 2H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)
Producto: 1-(prop-2-iniloxi)butano				
J.3	Pent-4-in-1-ol	yodoetano		δ. 3.53 - 3.46 (m, 4H), 2.29 (dddd, 2H), 1.94 (t, 1H), 1.79 (dddd, 2H), 1.20 (t, 3H).
Producto: 5-etoxipent-1-ino				
J.4	2-metoxietanol	3-bromoprop-1-ino		δ. 4.23 (d, 2H), 3.71 (ddd, 2H), 3.59 (ddd,

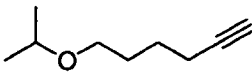
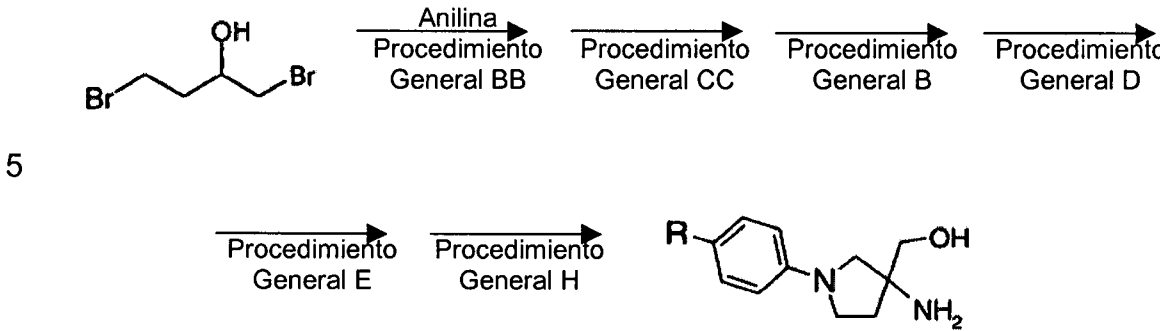
				2H), 3.41 (s, 3H), 2.45 (t, 1H).
Producto: 3-(2-metoxietoxi)prop-1-ino				
J.5	propan-2-ol	hex-5-inil-4-metilbencen sulfonato		δ. 3.47 (sep, 1H), 3.33 (t, 2H), 2.71, (t, 1), 2.14 (ddd, 2h), 1.54 – 1.43 (m, 4H), 1.04 (d, 6H)
Producto: 4-propoxibut-1-ino				

Tabla K. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales BB, CC, B, D, E, H (Esquema 9)



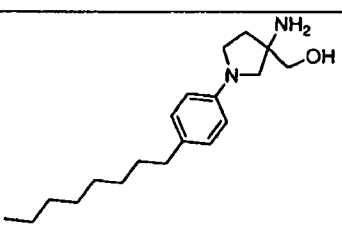
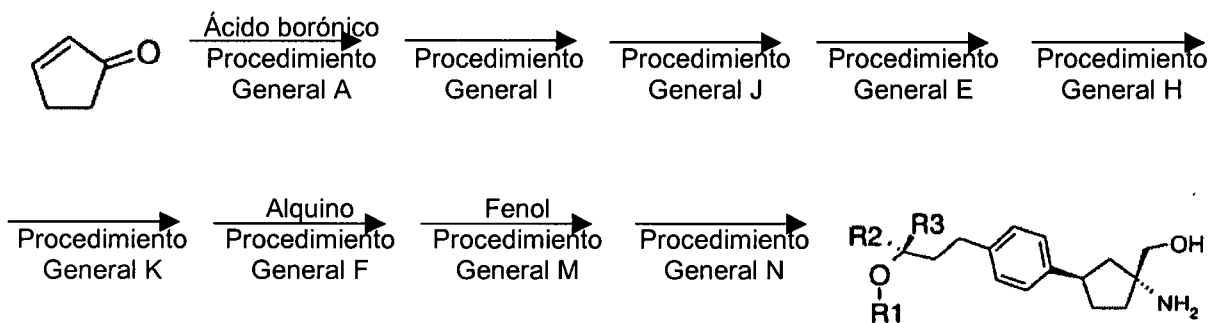
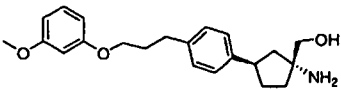
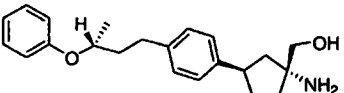
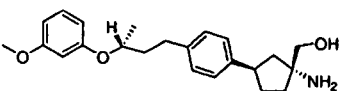
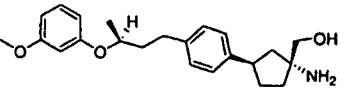
Ej. No.	Anilina	Producto	R _f /min (método)	m/z
K.1	4-octilanilina		3.42 (a)	305 (M+H) ⁺
Producto: (3-amino-1-(4-octilfenil)pirrolidin-3-il)metanol				

Tabla L. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, I, J, E, H, K, F, M, N (Esquema 10)

172

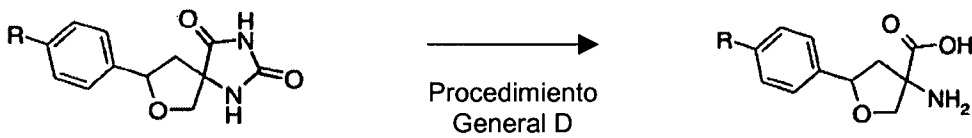


Ej. No.	Ácido borónico	Alquino	Fenol	Producto	R _t /min (método)	m/z
L.1	Ácido 4-bromofenil borónico	((prop-2-iniloxi) metil) benceno	3-metoxi fenol		2.90 (a)	356 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(3-(3-metoxifenoxi)propil)fenil)ciclopentil)metanol; sal clorhidrato						
L.2	Ácido 4-bromofenil borónico	(S)-((pent-4-in-2-iloxi) metil) benceno	fenol		3.21(a)	340 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((R)-3-fenoxibutil)fenil)ciclopentil)metanol; clorhidrato						
L.3	Ácido 4-bromofenil borónico	(S)-1-metoxi-3-(pent-4-in-2-iloxi) benceno	3-metoxi fenol		3.11 (a)	370 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((R)-3-(3-metoxifenoxi)butil)fenil)ciclopentil)metanol; sal clorhidrato						
L.4	Ácido 4-bromofenil borónico	(R)-1-metoxi-3-(pent-4-in-2-iloxi) benceno	3-metoxi fenol		2.98 (a)	370 (M+H) ⁺

Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((S)-3-(3-metoxifenoxi)butil)fenil)ciclopentil)metanol; sal clorhidrato						
L.5	Ácido 4-bromofenil borónico	(R)-1-metoxi-3-(pent-4-in-2-iloxi) benceno	fenol		2.84 (a)	340 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(4-((S)-3-fenoxibutil)fenil)ciclopentil)metanol; sal clorhidrato						

Tabla M. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales D (Esquema 12)

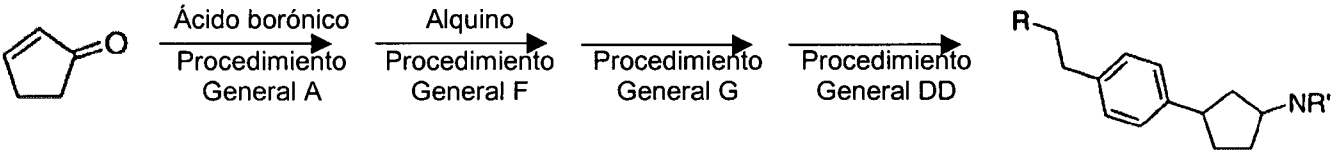
Las letras en paréntesis por debajo de los precursores éster indican el Procedimiento General por medio del cual el éster fue preparado.



Ej No.	Éster	Producto	R _t /min (método)	m/z
M.1	8-(4-octilfenil)-7-oxa-1,3-diazaspiro [4.4]nonano-2,4-diona		3.22 (a)	320.25 (M+H) ⁺
Producto: ácido 3-amino-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxílico				
M.2	8-metil-8-(4-octilfenil)-7-oxa-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona		2.12 (f)	334.26 (M+H) ⁺
Producto: ácido 3-amino-5-metil-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxílico				

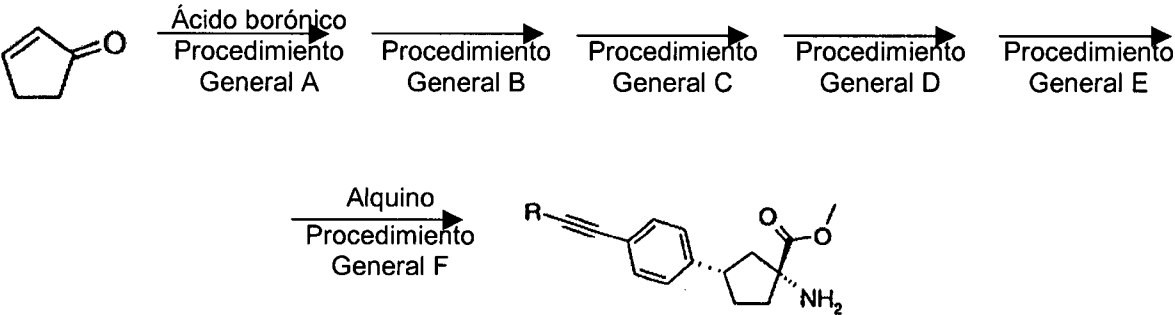
Tabla N. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, F, G, D (Esquema 13)

By



Ej. No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
N.1	Ácido 4-bromofenil borónico	Oct-1-ino		1.75 (f)	358.3 (M+H) ⁺
Producto: ácido 1-[3-(4-octil-fenil)-ciclopentil]-azetidin-3-carboxílico					
N.2	Ácido 4-bromofenil borónico	Oct-1-ino		1.74 (f)	332.3 (M+H) ⁺
Producto: ácido [3-(4-(octil-fenil)-ciclopentilamino]-acético					
N.3	Ácido 4-bromofenil borónico	Oct-1-ino		1.91 (a)	346.3 (M+H) ⁺
Producto: ácido 3-[3-(4-octil-fenil)-ciclopentilamino]-propiónico					

5 Tabla O. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, B, C, D, E, F (Esquema 14)

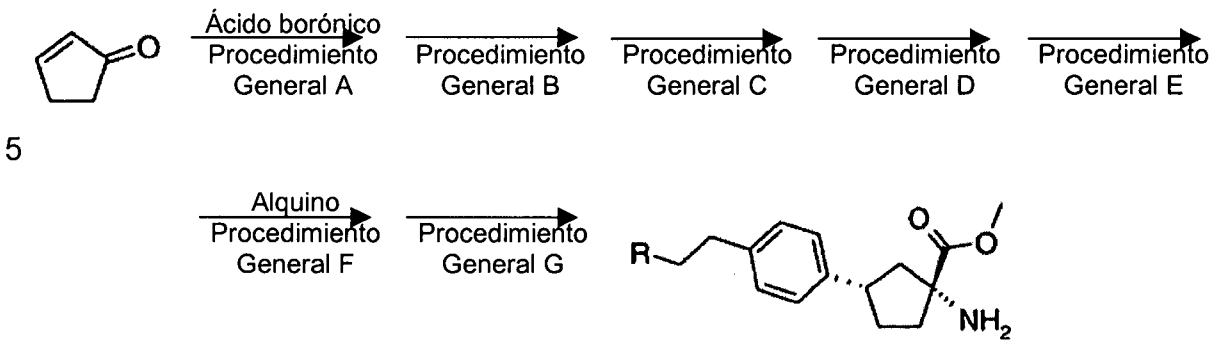


Ej. No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
O.1	Ácido 4-bromofenil borónico	Oct-1-ino		2.14 (b)	328.2 (M+H) ⁺
Producto: éster metilo del ácido (1R-3S)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-					

178

ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-succínico

Tabla P. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, B, C, D, E, F, G (Esquema 15)

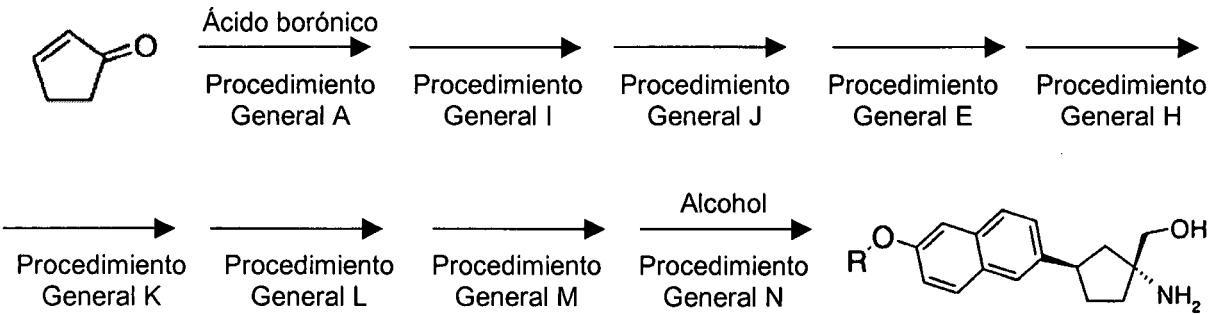


Ej. No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
O.1	Ácido 4-bromofenil borónico	Oct-1-ino		2.14 (b)	328.2 (M+H) ⁺
Producto: éster metilo del ácido (1R-3S)-1-amino-3-(4-oct-1-inil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-succínico					

Ej. No.	Ácido borónico	Alquino	Producto	R _t /min (método)	m/z
P.1	Ácido 4-bromofenil borónico	Oct-1-ino		2.67 (b)	332.3 (M+H) ⁺
Producto: éster metilo del ácido (1R-3S)-1-amino-3-(4-octil-fenil)-ciclopentanocarboxílico; compuesto con ácido (2R,3R)-2,3-dihidroxi-succínico					

Tabla Q. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales A, I, J, E, H, K, L, M, N (Esquema 3)

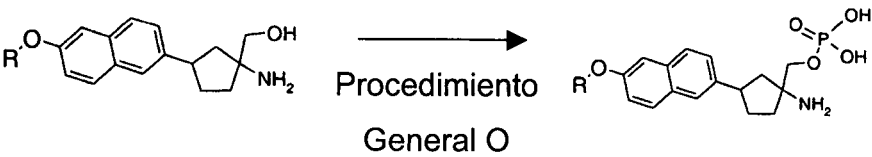
736



Ej. No.	Ácido borónico	Alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
Q.1	Ácido 6-metoxi naftalen-2-il borónico	1-Pentanol		3.05 (a)	328 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(pentiloxi)naftalen-2-il)ciclopentil)metanol, clorhidrato					
Q.2	Ácido 6-metoxi naftalen-2-il borónico	1-Hexanol		3.23 (a)	342 (M+H) ⁺
Producto: ((1R,3R)-1-amino-3-(6-(hexiloxi)naftalen-2-il)ciclopentil)metanol, clorhidrato					

5 **Tabla R. Ejemplos siguiendo los procedimientos generales O (Esquema 4)**

Las letras en paréntesis por debajo de los precursores amino-alcohol indican el Procedimiento General por medio del cual el precursor amino-alcohol fue preparado.



10

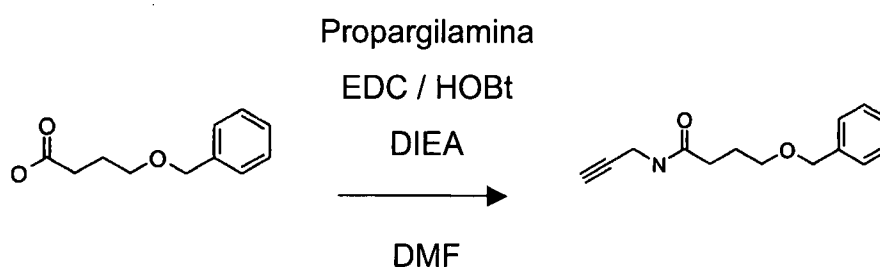
Ej No.	Amino - alcohol	Producto	R _t /min (método)	m/z
--------	-----------------	----------	------------------------------	-----

mf

R.1	(1-amino-3-(6-(pentiloxi)naftalen-2-il)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato (A, I, J, E, H, K, L, M)		2.91 (a)	408 (M+H) ⁺
-----	--	--	----------	---------------------------

PREPARACIÓN DE MOLÉCULAS ADICIONALES (QUE NO ESTÁN EN LAS TABLAS):

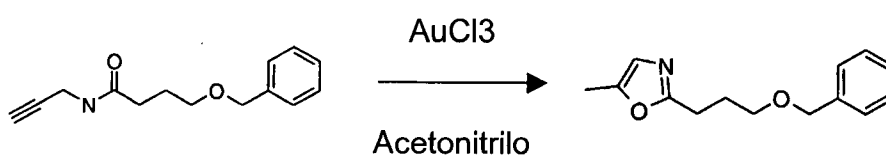
5 Preparación de 4-Benciloxi-N-prop-2-inil-butiramida



Una solución de ácido 4-benciloxi-butírico (1.00 g, 5.15 mmol) y Propargilamina (284 mg, 5.15 mmol) en DMF (10.3 ml) fue tratada con Diisopropiletilamina (0.90 ml, 5.15 mmol), Hidroxibenzotriazol (788 mg, 5.15 mmol) y EDC (665 mg, 5.15 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción fue concentrada bajo presión reducida y el producto crudo es recogido en acetato de etilo, lavado con agua, secado empleando Na₂SO₄, filtrado, y concentrado para producir 4-benciloxi-N-prop-2-inil-butiramida (1.02 g, 86%) como un aceite viscoso.

LCMS (Tabla 1, Método a) min., m/z : (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ . 8.24 (amplio t, 1H), 7.30 (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.16 (t, 2H), 1.76 (m, 2H)

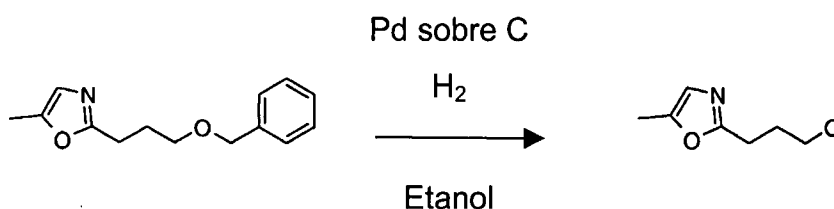
20 Preparación de 2-(3-Benciloxi-propil)-5-metil-oxazol



Una solución de 4-Benciloxi-N-prop-2-inil-butiramida (500 mg, 2.16 mmol) en acetonitrilo (22 ml) fue tratada con cloruro de oro (III) (32.8 mg, 0.108 mmol) a temperatura ambiente. La reacción fue calentada a 50 °C (323,15 °K) por 8 horas luego se le permitió permanecer en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue concentrada bajo presión reducida y el residuo fue purificado sobre gel de sílice empleando 1 : 1 / heptano : acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para producir 2-(3-Benciloxi-propil)-5-metil-oxazol (405 mg, 81%) como un aceite

LCMS (Tabla 1, Método a) min., m/z : (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ . 7.32 (m, 5H), 6.67 s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.92 (m, 2H)

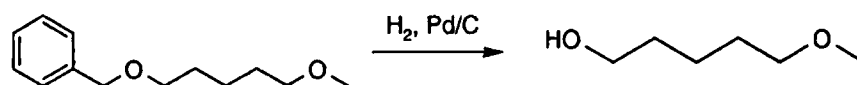
Preparación de 3-(5-Metil-oxazol-2-il)-propan-1-ol



Una solución de 2-(3-Benciloxi-propil)-5-metil-oxazol (675 mg, 2.92 mmol) en etanol (15 ml) que contiene una suspensión de Pd sobre C al 10% (63.9 mg, 0.06 mmol) fue hidrogenada durante la noche a temperatura ambiente. El catalizador fue removido por medio de filtración a través de Celite®, luego el filtrado fue concentrado y el residuo fue purificado sobre gel de sílice empleando 1 : 1 / heptano : acetato de etilo y luego acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas bajo presión reducida para producir 3-(5-Metil-oxazol-2-il)-propan-1-ol (242 mg, 59%) como un aceite.

LCMS (Tabla 1, Método a) 1.85 min., m/z : 142 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ . 6.64 (s, 1H), 4.50 (t, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.76 (m, 2H)

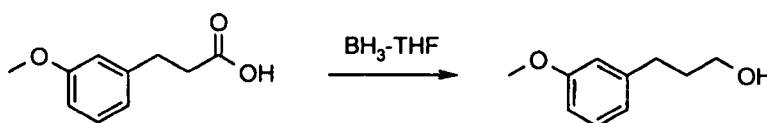
Preparación de 5-metoxi-pentan-1-ol



A un frasco cargado con ((5-metoxipentiloxi)metil)benceno (4.25 g, 0.0204 mol), paladio sobre carbono (0.5 g) se adicionó etanol (40 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo hidrógeno (balón) por 1 hora. La mezcla cruda fue filtrada a través de una almohadilla de Celite®, concentrada, y secada al vacío para dar 5-metoxi-pentan-1-ol (2.40 g, 100%).

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.32 (t, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.39-1.49 (m, 4H), 1.25-1.32 (m, 2H)

Preparación de 3-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol



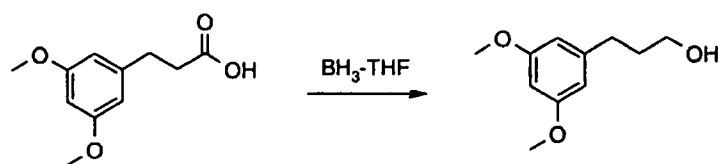
15

Una solución de ácido 3-(3-metoxifenil)propanoico (2.00 g, 11.10 mmol) en THF (2.0 mL) fue adicionada gota a gota a una solución agitada del complejo borano – tetrahidrofurano (24.42 mL, 24.42 mmol) de manera tal que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 35 °C (308,15 °K). A la mezcla se le permitió estar en agitación a temperatura ambiente durante la noche. Metanol fue adicionado gota a gota a la mezcla agitada hasta que la reacción visible había cesado. Unos 20 mL adicionales de metanol fueron adicionados y la reacción fue agitada por 4 horas. La mezcla cruda fue concentrada, filtrada y purificada por medio de cromatografía de gel de sílice (1:1 heptano:EtOAc como eluyente). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para dar 3-(3-metoxi-fenil)-propan-1-ol como un aceite.

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (m, 1H), 6.74 (m, 3H), 4.44 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)

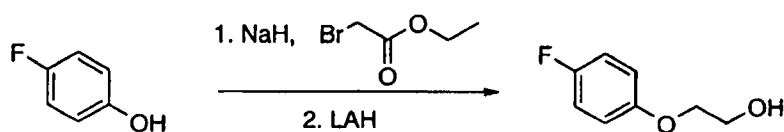
30

Preparación de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol



- Una solución de ácido 3-(3,5-dimetoxifenil)propanoico (2.00 g, 9.51 mmol) en THF (2.0 mL) fue adicionada gota a gota a una solución agitada de complejo borano – tetrahidrofurano (20.93 mL, 20.93 mmol) de forma tal que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 35 °C (308,15 °K). A la mezcla se le permitió agitar durante la noche a temperatura ambiente. Metanol fue adicionado gota a gota a la mezcla agitada hasta que la reacción visible había cesado. Unos 20 mL adicionales de metanol fueron
- 10 adicionados y la reacción fue agitada por 4 horas. La mezcla cruda fue concentrada, filtrada y purificada por medio de cromatografía de gel de sílice (1:1 heptano:EtOAc como eluyente). Las fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para dar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-propan-1-ol como un aceite.
- 15 RMN H¹ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.34 (d, 2H), 6.29 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 3.71 (s, 6H), 3.40 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

Preparación de 2-(4-fluoro-fenoxi)-etanol



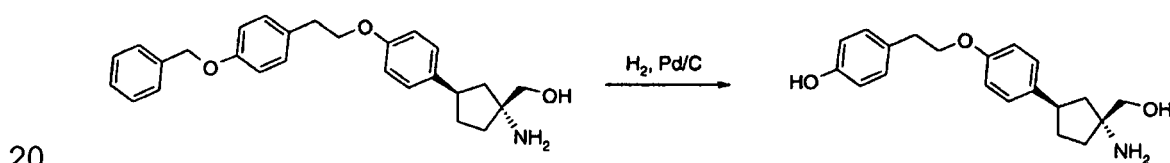
- Una solución de 4-fluorofenol (2.00 g, 17.84 mmol) en DMF (10 mL) fue adicionada gota a gota a una agitada suspensión de NaH en DMF (2.0 mL) a alrededor de 10 °C (283,15 °K). Bromoacetato de etilo (2.483 mL, 22.30 mmol) fue adicionado gota a gota y luego a la mezcla de reacción se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente por 4 horas. El solvente fue removido al vacío y el residuo fue disuelto en cloruro de metileno y lavado 2 veces con agua, secado sobre MgSO₄, filtrado y concentrado a sequedad. El producto crudo fue purificado sobre gel de sílice empleando
- 25 (4:1 heptano:EtOAc como eluyente) para dar 2-(4-fluorofenoxi)acetato de etilo (3.12 g, 95 %).
- 30

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.09 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.94 (t, 2H), 3.69 (m, 2H)

2-(4-fluorofenoxi)acetato de etilo (3.12g, 15.74 mmol) fue disuelto en dietil
 5 éter (50ml) y enfriado a alrededor de 0 °C (273,15 °K). Hidruro de litio y
 aluminio (1.792 g, 47.2 mmol) fue adicionado en porciones mientras se
 mantenía la temperatura de reacción por debajo de 35 °C (308,15 °K). A la
 reacción se le permitió agitar a temperatura ambiente por una hora. La
 reacción cruda fue diluida con éter (50 mL) luego enfriada en un baño de
 10 hielo y extinguida por adición gota a gota de agua (6.1 mL), luego NaOH 2
 M (12.2 mL), luego agua (6.1 mL). La mezcla fue filtrada y concentrada. El
 producto crudo fue purificado sobre gel de sílice (4:1 heptano:EtOAc como
 eluyente) para dar 2-(4-fluoro-fenoxi)-etanol (1.36 g, 55 %).

RMN H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.08-7.13 (m, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 2H), 4.84
 15 (t, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.69 (m, 2H).

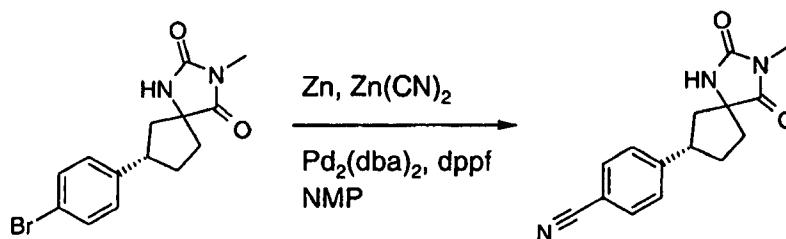
Preparación de 4-{2-[4-((1R,3R)-3-amino-3-hidroximetil-ciclopentil)- fenoxi]-etil}-fenol



A una solución de ((1R,3R)-1-amino-3-(4-(4-(benciloxy)fenetoxi)fenil)
 ciclopentil) metanol (250 mg, 0.599 mmol) en etanol (10 mL) fue adicionado
 Pd/C 10% (20 mg, 0.188 mmol). La mezcla fue limpiada con hidrógeno e
 25 hidrogenada con un balón por alrededor de 16 horas. La mezcla cruda fue
 filtrada, concentrada y el residuo fue triturado con éter. El sólido fue
 recolectado y secado al vacío a 50 °C (323,15 °K) para dar 4-(2-(4-((1R,3R)-
 3-amino-3-(hidroximetil)ciclopentil)fenoxi)etil)fenol (169 mg, 86 %) como un
 sólido blanco.

30 LCMS (Tabla 1, Método b) R_t = 1.75 min; m/z : 328 ($M+H$) $^+$; RMN H^1 (400
 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (m, 4H), 6.81 (dd, 2H), 6.68 (dd, 2H), 4.63 (b, 1H),
 4.05 (t, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.88 (t, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 1.77 - 1.84 (m,
 1H), 1.30 - 1.65 (m, 5H).

Preparación de 4-((7S)-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-7-il) benzonitrilo

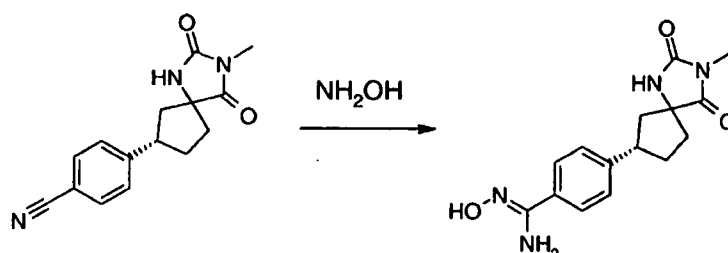


5

Una suspensión de (7S)-7-(4-bromofenil)-3-metil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona (Procedimientos generales A, B, C) (0.500 g, 1.547 mmol) en NMP anhidro (4.00 ml) fue desgasificada al evacuar el frasquito de reacción y luego llenarlo de nuevo con N₂ un par de veces. A esta suspensión fue adicionado zinc (1.012 mg, 0.015 mmol), dppf (0.027 g, 0.048 mmol), cianuro de zinc (0.145 g, 1.238 mmol), y Pd₂(dba)₃ (0.021 g, 0.023 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue calentada a 120 °C (393,15 °K) por alrededor de 16 horas. El material crudo fue filtrado a través de Celite®. El filtrado fue recogido en agua (70 mL) y acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (50 mL x 2) y salmuera (50 mL), secada (MgSO₄) y concentrada para producir 4-((7S)-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-7-il)benzonitrilo (0.44 g, 0.20 mmol) como un sólido marrón claro.

LCMS (Tabla 1, Método a) R_t = 2.04 min; *m/z*: 270.15 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 3.52 - 3.39 (m, 1H), 2.10 - 1.85 (m, 3H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.45 Hz, 2H), 2.96 (d, *J* = 2.91 Hz, 3H), 2.59 - 2.34 (m, 1H).

Preparación de (Z)-N'-hidroxi-4-((7S)-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4] nonan-7-il) bencimidamida

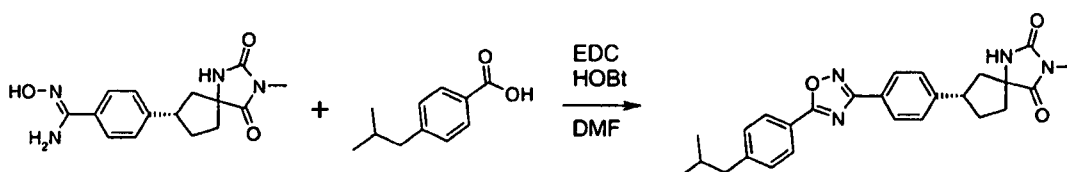


4-((7S)-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-7-il)benzonitrilo
(0.88 g, 3.27 mmol) fue suspendido en etanol (20 ml). A este fue adicionada
hidroxilamina (0.240 ml, 3.59 mmol) como solución al 50% en peso en agua,
y la reacción fue calentada a 60 °C (333,15 °K) bajo una atmósfera de
5 nitrógeno por alrededor de 20 horas. La mezcla de reacción fue dejada para
enfriarse a temperatura ambiente. El solvente fue parcialmente removido. El
precipitado blanco resultante fue filtrado, enjuagado con etanol frío y secado
al vacío para proporcionar (Z)-N'-hidroxi-4-((7S)-3-metil-2,4-dioxo-1,3-
diazaspiro[4.4]nonan-7-il)bencimidamida como un sólido marrón claro (1.12
10 g, 3.20 mmol).

LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 1.47$ min; m/z : 303.33 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400
MHz, *Metanol-d4*) δ ppm 2.96 (d, $J = 3.16$ Hz, 3H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 3.39
(ddd, $J = 18.31, 11.00, 7.39$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.23$
Hz, 2H), 2.29 - 1.87 (m, 6H).

15

Preparación de (7S)-7-(4-(5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-metil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona



20

Una solución de ácido 4-isobutilbenzoico (0.130 g, 0.728 mmol), EDC
(0.139 g, 0.728 mmol) e hidrato de HOBt (0.111 g, 0.728 mmol) en DMF (1.0
ml) fue agitada a temperatura ambiente por 1 - 1.5 horas. A la mezcla fue
adicionada (Z)-N'-hidroxi-4-((7S)-3-metil-2,4-dioxo-1,3-diazaspiro[4.4]nonan-
25 7-il) bencimidamida (0.200 g, 0.662 mmol) como solución en 1.0 ml de DMF
a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue calentada a alrededor de
140 °C (413,15 °K) por 2 horas adicionales. El solvente fue removido al
vacío. El producto crudo fue purificado en un sistema HPLC prep empleando
solución amortiguadora de NH_4OAc 50 mM de 20 - 99% en acetonitrilo a 81
30 mL/min para proporcionar (7S)-7-(4-(5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-
il)fenil)-3-metil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona (0.062 g, 0.139 mmol)
como un sólido marrón claro.

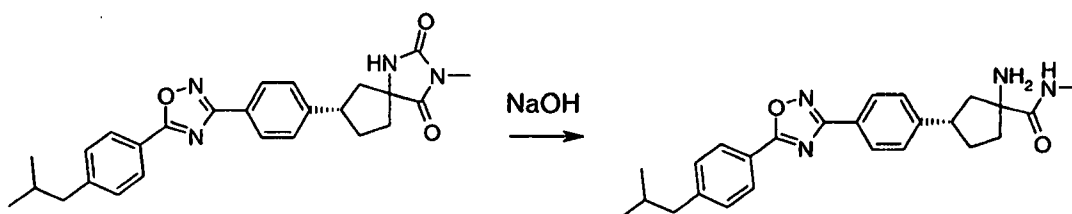
LCMS (Tabla 1, Método a) $R_t = 4.48$ min; m/z : 445.39 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400
MHz, *Metanol-d4*) δ ppm 7.53 - 7.39 (m, 4H), 8.15 - 8.06 (m, 4H), 3.52 - 3.41

09/56803 2/2

167

(m, 1H), 2.98 (d, $J = 3.39$ Hz, 3H), 2.61 (d, $J = 7.22$ Hz, 2H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 3H), 2.07 - 1.90 (m, 3H), 0.95 (d, $J = 6.62$ Hz, 6H).

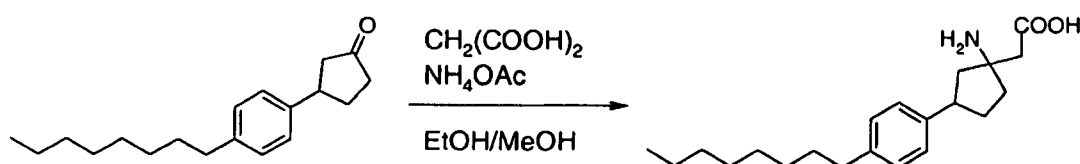
Preparación de (3S)-1-amino-3-(4-(5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilciclopentanocarboxamida



(7S)-7-(4-(5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-3-metil-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona (0.052 g, 0.117 mmol) fue recogida en dioxano (1.0 ml). A esto fue adicionado hidróxido de sodio (1.0 ml, 2.000 mmol) como solución 2M. La suspensión resultante fue calentada a 120 °C (393,15 °K) por alrededor de 70 horas, durante la cual más solución de hidróxido de sodio fue adicionada para presionar que la hidrólisis se complete. El calentamiento fue detenido y la mezcla de reacción fue concentrada al vacío. El material resultante fue recogido en 1 - 2 mL de DMSO y filtrado. El filtrado fue purificado en un sistema HPLC Prep empleando 30 - 100% de acetonitrilo en solución amortiguadora de NH_4OAc 50 mM a 21 mL/min para producir (3S)-1-amino-3-(4-(5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-N-metilciclopentanocarboxamida (0.017 g, 0.041 mmol) como un sólido de color hueso.

LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.76$ min; m/z : 419.24 ($\text{M}+\text{H}^+$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.11 (dd, $J = 9.86, 8.34$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 8.17$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.16$ Hz, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 3.56 - 3.36 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 4.81$ Hz, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 4H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 4H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.61$ Hz, 6H), 1.34 - 1.17 (m, 1H).

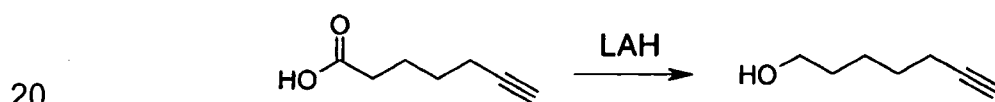
Preparación de ácido 2-(1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)acético



3-(4-Octil-fenil)-ciclopentanona, ácido malónico (0.076 g, 0.734 mmol), acetato de amonio (0.057 g, 0.734 mmol) fueron suspendidos en la mezcla de etanol (1.50 mL, 25.7 mmol) y metanol (0.50 mL, 12.36 mmol) en un frasco de base redonda de 2 cuellos de 15 mL equipado con un condensador. La mezcla heterógena fue calentada a reflujo a 80 °C (353,15 °K) por alrededor de 24 horas. El calentamiento fue removido. La mezcla cruda fue recogida en una mezcla diclorometano / agua (20 mL / 20 mL). La suspensión fina resultante fue filtrada, lavada varias veces con agua y diclorometano, y secada al vacío para producir *ácido 2-(1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)acético* (0.020 g, 0.060 mmol) como sólido de color hueso.

LCMS (Tabla 1, Método b) $R_t = 1.70$ min; m/z : 332.30 ($M+H$)⁺; RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.48 (d, $J = 18.37$ Hz, 3H), 7.17 (d, $J = 8.01$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 7.89$ Hz, 2H), 3.54 - 3.00 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 10.82$ Hz, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.59 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 11.44$ Hz, 10H), 0.80 (t, $J = 6.72, 6.72$ Hz, 3H)

Preparación de hept-6-in-1-ol



A un frasco de base redonda equipado con una barra de agitación bajo N_2 fue adicionado LAH (3.61 g, 95 mmol) y dietil éter anhidro (300 ml). La mezcla fue enfriada a 0 °C (273,15 °K) en un baño de acetonitrilo – hielo seco, una solución de ácido hept-6-inoico (6.00 g, 47.6 mmol) en dietil éter seco (60.1 ml) fue adicionada gota a gota con agitación vigorosa. A la mezcla se le permitió luego calentarse a temperatura ambiente y fue agitada por una hora adicional. Después, solución de HCl 1 M (159 ml, 159 mmol) fue adicionada gota a gota y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante el fin de semana. Las capas fueron luego separadas. La capa acuosa fue extraída de nuevo con dietil éter (150 mL). La fase orgánica combinada fue lavada con salmuera (150 mL), secada ($MgSO_4$) y concentrada para producir 5.89 g de líquido incolor. El líquido crudo fue purificado por medio del sistema FCC Analogix empleando la columna Biotage RS 330g, con un gradiente de éter / eter de petroleo 0-50%, durante 10 min. a 40 mL/min. luego sostenido a 50% por 50 min. Las

fracciones que contenían producto fueron combinadas y concentradas para producir hept-6-in-1-ol (4.94 g, 44.0 mmol) como líquido incoloro. El compuesto del título también fue preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por B. W. Gung y otros, *Tetrahedron: Asymmetry*,
 5 **2005**, 16, 3107-3114. RMN H^1 (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.66 (t, $J = 6.32$, 6.32 Hz, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 4H), 1.53 - 1.45 (m, 2H)

Preparación de 2-(3-metoxi-4-metilfenil)etanol

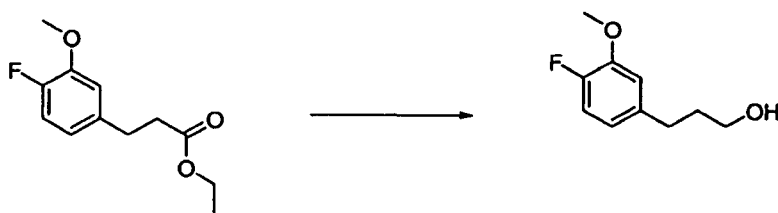
10



Ácido 2-(3-metoxi-4-metilfenil)acético (1 g, 5.55 mmol) fue disuelto en Tetrahidrofurano (27.7 ml). Una solución de complejo borano tetrahidrofurano (12.21 ml, 12.21 mmol) fue adicionada lentamente bajo nitrógeno. La reacción fue agitada por alrededor de 18 h. Metanol fue
 15 lentamente adicionado para extinguir la reacción. La mezcla fue rotoevaporada. Más metanol fue adicionado. Esto fue repetido dos veces más. La solución fue pasada a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice eluyendo con 1:1 EtOAc / heptano y luego rotoevaporada para dar 2-(3-metoxi-4-metilfenil)etanol (0.800 g, 4.81 mmol, rendimiento del 87 %) como un aceite incoloro: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.07 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.41 (s, 1H)

25

Preparación de 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)propan-1-ol



30 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)propanoato de etilo (1.019 g, 4.50 mmol) fue disuelto en THF (22.52 ml) bajo nitrógeno. Una solución de hidruro de

aluminio y litio (4.50 ml, 9.01 mmol) fue adicionada lentamente. La TLC mostró que la reacción se llevó a cabo después de alrededor de 10 min. Agua (0.35 mL) fue lentamente adicionada y luego la mezcla fue agitada por 30 min. NaOH 1 N (1.05 mL) fue adicionado y la reacción fue agitada por 30 min. Agua adicional fue adicionada (0.35 mL) y la solución fue agitada y luego filtrada. La torta fue lavada con éter y luego rotoevaporada. Éter fue adicionado. La solución fue secada sobre sulfato de magnesio y luego filtrada y rotoevaporada. La solución fue pasada a través de gel de sílice con cloruro de metileno luego acetato de etilo luego rotoevaporada para dar 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)propan-1-ol (0.753 g, 4.09 mmol, rendimiento del 91 %) como un aceite incoloro: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.98 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.71 (ddd, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (t, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.33 (s, 1H)

15 Preparación de 3-(2-metoxifenil)propan-1-ol



Ácido 3-(2-metoxifenil)propanoico (1.0 g, 5.55 mmol) fue disuelto en THF (27.7 ml). Una solución de complejo de borano tetrahidrofurano (12.21 ml, 12.21 mmol) fue adicionada lentamente. La reacción fue agitada por alrededor de 4 h. El metanol fue adicionado y los solventes removidos. Este proceso fue repetido dos veces. La solución fue pasada a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice con 1:1 acetato de etilo / heptano y luego fue rotoevaporada para dar 3-(2-metoxifenil)propan-1-ol (0.946 g, 5.69 mmol, rendimiento del 103 %) como un aceite incoloro. RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.19 (dt, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.76 (s, 1H),

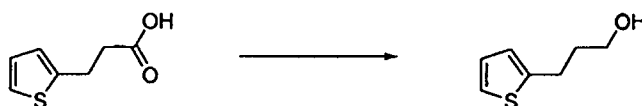
30 Preparación de 2-(4-metoxi-3-metilfenil)etanol



Ácido 2-(4-metoxi-3-metilfenil)acético (1 g, 5.55 mmol) fue disuelto en Tetrahidrofurano (27.7 ml). Una solución de complejo de borano y tetrahidrofurano (12.21 ml, 12.21 mmol) fue adicionada lentamente bajo nitrógeno. La reacción fue agitada por alrededor de 18 h. El metanol fue
 5 lentamente adicionado para extinguir la reacción. La solución fue rotoevaporada. Más metanol fue adicionado. La solución fue rotoevaporada. Esto fue repetido dos veces. La solución fue pasada a través de una pequeña almohadilla de gel de sílice eluyendo con 1:1 EtOAc / heptano y luego rotoevaporada para dar 2-(4-metoxi-3-metilfenil)etanol (0.986 g, 5.93
 10 mmol, rendimiento del 107 %) como un aceite incoloro: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.25 (s, 1H), 1.64 (s, 1H)

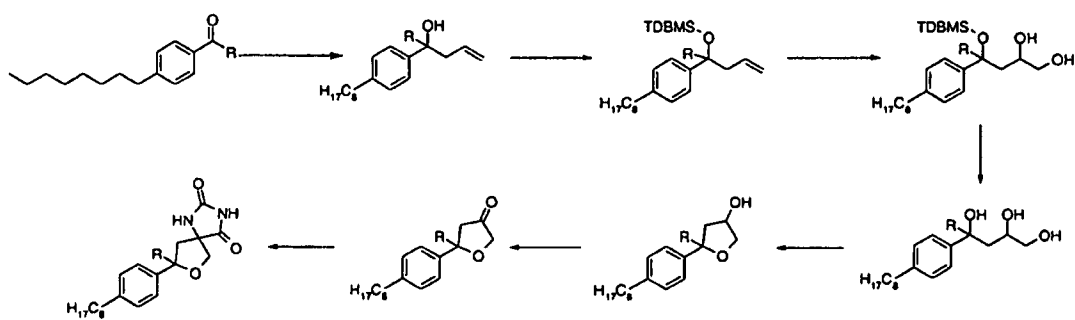
Preparación de 3-(tiofen-2-il)propan-1-ol

15



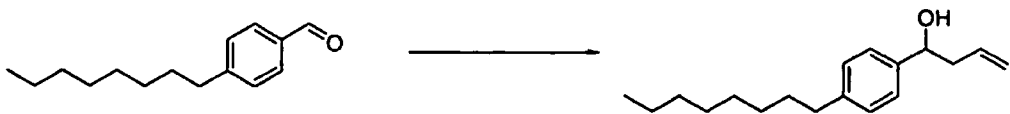
Una solución de complejo de borano y tetrahidrofurano (13.03 ml, 13.03 mmol) fue adicionada a THF (29.6 ml). Ácido 3-(tiofen-2-il)propanoico (0.100
 20 g, 0.640 mmol) fue disuelto en THF (5 mL) y adicionado lentamente a la reacción. La solución fue agitada durante la noche. El metanol fue adicionado y luego la solución fue rotoevaporada. Más metanol fue adicionado y la solución fue rotoevaporada. Esto fue repetido una vez. La solución fue pasada a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo
 25 con éter y luego acetato de etilo y luego rotoevaporada para dar 3-(tiofen-2-il)propan-1-ol (0.820 g, 5.77 mmol, rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo claro: RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.12 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.81 (m, 1H), 3.71 (t, 1H), 2.95 (t, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H)

30 **Esquema para preparación de análogos de furano esbozados a continuación:**



Preparación de 1-(4-octilfenil)but-3-en-1-ol

5



10

4-octilbenzaldehído (10.0 g, 45.8 mmol) (Aldrich) fue disuelto en THF (229 ml) bajo nitrógeno. La reacción fue enfriada a alrededor de 0 - 5 °C (273,15 – 278,15 °K) en un baño de hielo. Una solución de bromuro de alilmagnesio (48.1 ml, 48.1 mmol) (Aldrich) fue adicionada lentamente y la reacción agitada por alrededor de 2 h. La reacción fue extinguida por la adición de cloruro de amonio saturado seguido por la adición de acetato de etilo. Las capas fueron separadas y la acuosa extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite de color hueso. El residuo fue disuelto en éter y secado sobre sulfato de sodio y filtrado. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar 1-(4-octilfenil)but-3-en-1-ol (11.54 g, 44.3 mmol, rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo claro: LC/MS (método f) R_t = 2.90 min.; MS m/z : 243.21 (M- agua)+.

15

20

Preparación de tert-butildimetil(1-(4-octilfenil)but-3-eniloxi)silano



25

1-(4-octilfenil)but-3-en-1-ol (11.5 g, 44.2 mmol) e imidazol (3.16 g, 46.4 mmol) fueron combinados en DMF (221 ml). Tert-butildimetilclorosilano (6.66 g, 44.2 mmol) fue adicionado y la reacción agitada por alrededor de 72 h. La reacción fue extinguida por adición de agua y acetato de etilo (500

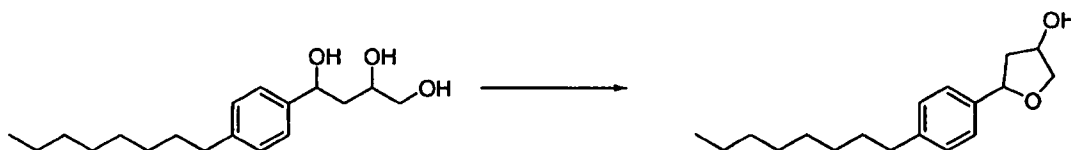
mL). Las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos de acetato de etilo combinados fueron lavados con solución de LiCl al 5% (3x). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y
 5 evaporados para proporcionar tert-butildimetil(1-(4-octilfenil)but-3-eniloxi)silano (19.108 g, 51.0 mmol, rendimiento del 115 %) como un aceite incoloro. LC/MS (método f) R_t = 5.32, 3.89 min.; MS m/z : 243.21 (M -OTBDMS)⁺.

10 Preparación de 4-(4-octilfenil)butano-1,2,4-triol



Tert-butildimetil(1-(4-octilfenil)but-3-eniloxi)silano (19.108 g, 51.0 mmol) y
 15 NMO (7.17 g, 61.2 mmol) fueron combinados en acetona (227 ml) y agua (28.3 ml). Se adicionó tetróxido de osmio (32.0 ml, 2.55 mmol) y la reacción fue agitada por alrededor de 2 h. TLC en 1:1 EtOAc / heptano mostró que la reacción estaba completa. Tiosulfato de sodio (8.06 g, 51.0 mmol) fue
 20 adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 3 h resultando en un precipitado negro aspero. La solución fue vertida sobre 150 mL de gel de sílice y el producto fue lavado minuciosamente o el producto fue lavado por completo con acetato de etilo hasta que no hubo más elución del producto como se observó por TLC (~700 mL de EtOAc). El 4-(Tert-butildimetilsililoxi)-4-(4-octilfenil)butano-1,2-diol resultante (14.68 g, 35.9
 25 mmol) y los tamices moleculares (5 g) (Aldrich) fueron combinados en THF (359 ml) bajo nitrógeno. TBAF (35.9 ml, 35.9 mmol) (Aldrich) fue adicionada y la reacción agitada por alrededor de 16 h. La mezcla fue filtrada y los solventes fueron evaporados para proporcionar un aceite naranja / marrón. El aceite fue pasado a través de una almohadilla de gel de sílice (150 mL) y
 30 lavado a través con acetato de etilo. El producto fue eluído lentamente y tomó casi 2 L de EtOAc para que todo el producto eluyera. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar 4-(4-octilfenil)butano-1,2,4-triol (12.045 g, 40.9 mmol, rendimiento del 114 %) como un aceite naranja: LC/MS (Pureza QC) R_t = 3.84, 3.89 min.; MS m/z :
 35 294.40, 294.02 ($M+H$)⁺.

Preparación del 5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-ol

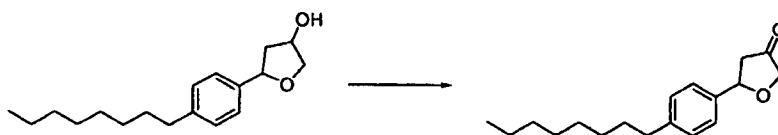


5

4-(4-octilfenil)butano-1,2,4-triol (12 g, 40.6 mmol) fue disuelto en 1,2-Dicloroetano (815 ml) bajo nitrógeno. Ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1.55 g, 8.2 mmol) (TCl) fue adicionado y la reacción fue calentada a alrededor de 50 °C (323,15 °K) por alrededor de 3 h. TLC en 1:1 EtOAc / heptano mostró (visualización de PMA) que la reacción estaba completa. La solución fue lavada con bicarbonato de sodio saturado y extraída con cloruro de metileno (2x). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite amarillo. El aceite resultante fue cromatografiado en una columna redi-sep de 330 g eluyendo con EtOAc al 20% en heptano por 10 min con un desnivel a 50% durante 20 min y luego sosteniendo a 50% hasta que todo el producto fue retirado (monitoreando a 223 nm debido al débil cromóforo a longitudes de onda más grandes). El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar 5-(4-octilfenil)tetrahidrofurano-3-ol (7.36 g, 26.6 mmol, rendimiento del 73.3 %) como un aceite incoloro: LC/MS (método A) $R_t = 3.76$ min.; MS m/z : 277.15 ($M+H$)⁺.

20

Preparación de 5-(4-octilfenil)dihidrofuran-3(2H)-ona



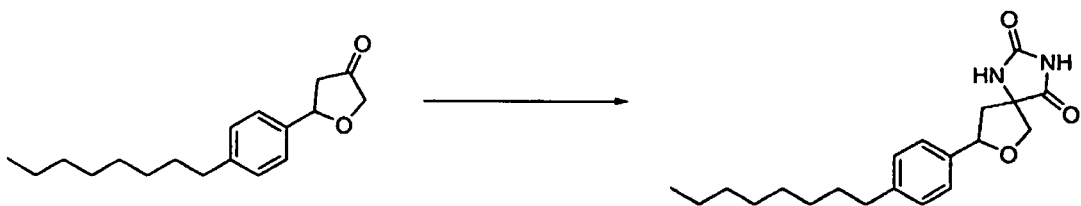
25

5-(4-octilfenil)tetrahidrofurano-3-ol (1 g, 3.62 mmol) fue disuelto en diclorometano (36.2 ml) en un frasquito sellado. PCC (3.12 g, 14.47 mmol) (Aldrich) fue adicionada y la reacción fue agitada por alrededor de 16 h. El cloruro de metileno fue evaporado y el residuo fue agitado con acetato de etilo. El acetato de etilo fue filtrado a través de una almohadilla de gel de sílice (approx. 50 mL de sílice) y el producto fue eluido con acetato de etilo. Esto removió la mayoría del color marrón. Concentrado y luego

30

cromatografiado sobre una columna redi-sep de 40 g con acetato de etilo 20
– 50% en heptano. El solvente fue removido bajo presión reducida para
proporcionar 5-(4-octilfenil)dihidrofuran-3(2H)-ona (0.839 g, 3.06 mmol,
rendimiento del 85 %) como un aceite incoloro: LC/MS (método a) $R_t = 4.14$
5 min.; MS m/z : 275.25 (M+H)⁺.

8-(4-octilfenil)-7-oxa-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona

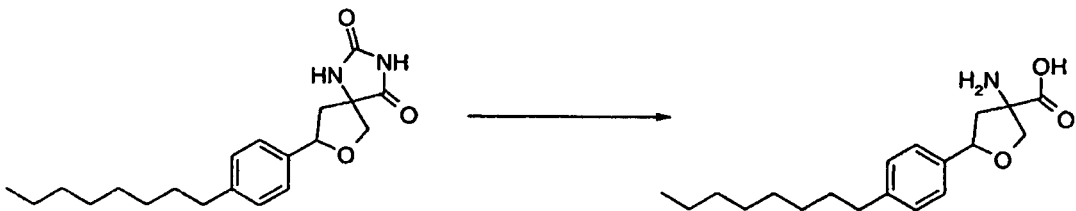


10

5-(4-octilfenil)dihidrofuran-3(2H)-ona (0.8 g, 2.92 mmol) y carbonato de
amonio (1.037 g, 13.12 mmol) (Aldrich) fueron combinados en etanol (12.05
ml) y agua (12.05 ml). Cianuro de potasio (0.209 g, 3.21 mmol) (Fluka) fue
adicionado y la reacción calentada a alrededor de 80 °C (353,15 °K) por
15 alrededor de 16 h. Se enfrió la reacción y se adicionó HCl concentrado
hasta que se tornó acídica (con precaución por la formación de gas HCN).
El precipitado fue recolectado por filtración al vacío y lavado con agua. Este
fue suspendido en cloruro de metileno, filtrado, y lavado con cloruro de
metileno para proporcionar 8-(4-octilfenil)-7-oxa-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-
20 2,4-diona (0.545 g, 1.582 mmol, rendimiento del 54.3%) como un sólido
blanco: LC/MS (método A) $R_t = 4.29$ min.; MS m/z : 343.46 (M-H)⁻.

Preparación del ácido 3-amino-5-(4-octilfenil)etrahidrofuran-3-carboxílico

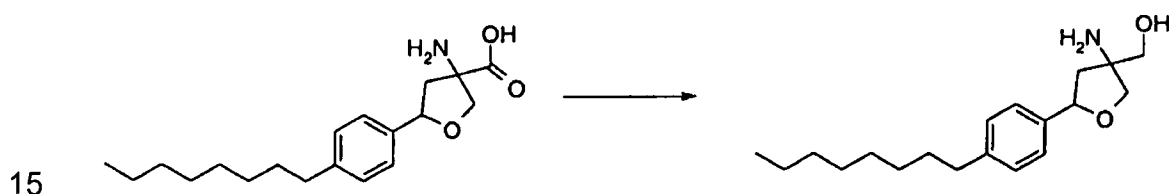
25



8-(4-Octilfenil)-7-oxa-1,3-diazaspiro[4.4]nonano-2,4-diona (0.5 g, 1.452
mmol) e hidróxido de sodio (10.89 ml, 21.77 mmol) fueron combinados en
30 agua (8.54 ml) y equipados con un condensador de reflujo. La mezcla fue

calentada a alrededor de 100 °C (373,15 °K) por alrededor de 72 h. La reacción fue enfriada y acidificada con HCl concentrado hasta pH = 4 - 5. El producto fue recolectado por filtración al vacío y secado al vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (1" x 6" de sílice) eluyendo con 1:1 EtOAc / (6:3:1 CHCl₃ / MeOH / NH₄OH). Las fracciones del producto fueron combinadas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida y el residuo triturado con éter. El sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío y lavado con éter para proporcionar el ácido 3-amino-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxílico (0.280 g, 0.877 mmol, rendimiento del 60.4 %) como un sólido blanco: LC/MS (método A) R_t = 3.22 min.; MS *m/z*: 320.25 (M+H)⁺.

Preparación de (3-amino-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol



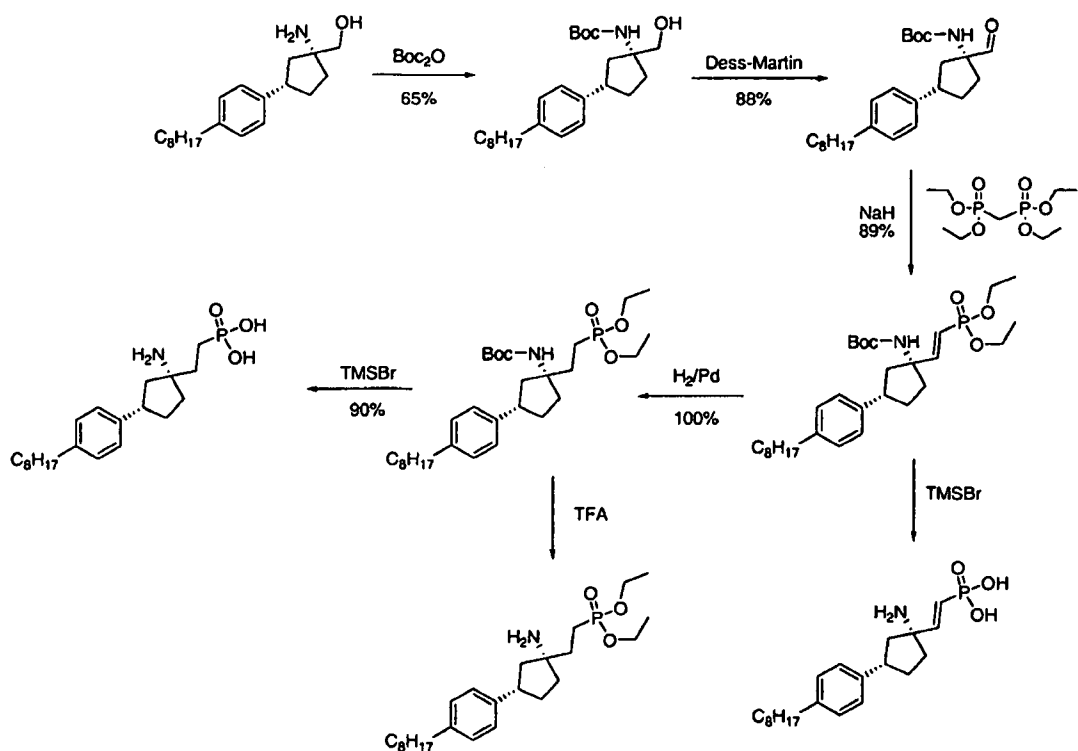
El ácido 3-amino-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxílico (0.246 g, 0.770 mmol) fue disuelto en THF (15.40 ml). Una solución de hidruro de aluminio y litio (0.770 ml, 1.540 mmol) (Aldrich) fue adicionada cuidadosamente y la reacción agitada por alrededor de 3 h. La reacción fue extinguida por adición de agua (60 uL) y agitada por alrededor de 30 min. NaOH al 10% (180 uL) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 1 h. Finalmente, agua (60 uL) fue adicionada y la reacción fue agitada durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de Celite® y los solventes fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (0.5" x 7" de sílice) eluyendo con MeOH al 10% en cloruro de metileno y las fracciones del producto fueron combinadas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar (3-amino-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (0.1 g, 0.327 mmol, rendimiento del 42.5 %) como un aceite incoloro: LC/MS (método A) R_t = 3.12 min.; MS *m/z*: 306.42 (M+H)⁺.

Preparación de (3-amino-5-metil-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol



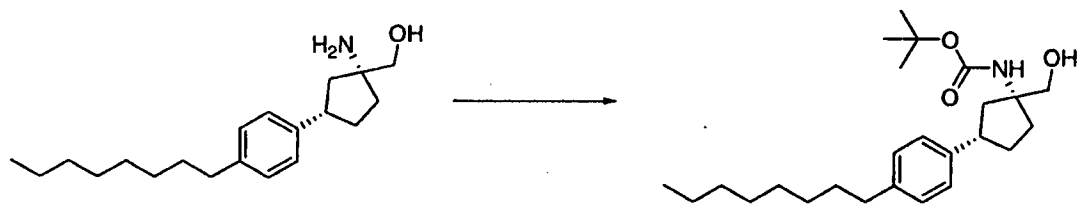
- Una solución de hidruro de aluminio y litio (2.70 ml, 5.40 mmol) (Aldrich) fue
- 5 adicionada cuidadosamente a THF (17.99 ml) bajo nitrógeno. El ácido 3-amino-5-metil-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-carboxílico (0.6 g, 1.799 mmol) fue adicionado en pequeñas porciones ocasionando burbujeo vigoroso. La reacción fue agitada por alrededor de 2 h. TLC en MeOH al 10% en cloruro de metileno mostró (visualización con la tinción de Hannessian) que la
- 10 reacción estaba completa. La reacción fue extinguida por adición de agua (200 μ L) y la reacción fue agitada alrededor de 30 min. NaOH al 10 % (0.6 mL) fue adicionado y la reacción fue agitada alrededor de 30 min. Finalmente, agua (200 μ L) fue adicionada y la reacción fue agitada alrededor de 30 min. El sólido resultante fue recolectado por filtración al
- 15 vacío y lavado con éter. El filtrado fue concentrado a un aceite incoloro. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (40 g Redi-Sep) eluyendo con metanol 10 - 20% en cloruro de metileno y las fracciones del producto fueron combinadas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. El residuo fue redisuelto en cloruro de metileno y
- 20 filtrado a través de un filtro de jeringa dentro de un frasquito y lavado a través con cloruro de metileno. El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar (3-amino-5-metil-5-(4-octilfenil)tetrahidrofuran-3-il)metanol (0.192 g, 0.601 mmol, rendimiento del 33.4 %) como un aceite incoloro que se solidificó al quedar en reposo a un sólido blanco: LCMS
- 25 (método f) R_t = 2.21 min.; MS m/z : 320.50 (M+H)⁺.

Esquema para la preparación de fosfonatos descritos a continuación:



Preparación de (1R,3S)-1-(hidroximetil)-3-(4-octilfenil)ciclopentil carbamato de tert-butilo

5



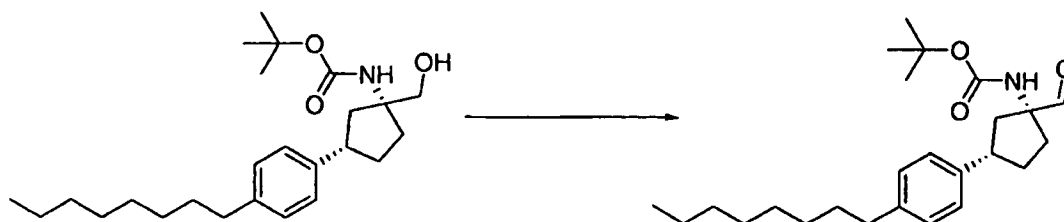
10 ((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)metanol (4.72 g, 15.55 mmol) y piridina (1.384 ml, 17.11 mmol) (Aldrich) fueron combinados en THF (15.55 ml) bajo nitrógeno para dar una solución incolora. Dicarbonato de di-tert-butilo (3.93 ml, 17.11 mmol) (Fluka) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 4h y un precipitado se formó. La TLC en 1:1 EtOAc / heptano mostró (visualización de KMnO₄) que la reacción estaba completa. Acetato de etilo (150 mL) y agua (50 mL) fueron adicionados y las capas

15 fueron separadas y extraídas con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y evaporados a un sólido de color hueso. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (120 g Redi-Sep) eluyendo con acetato de etilo / heptano y las fracciones del producto fueron

20 combinadas. El solvente fue removido bajo presión reducida para

proporcionar (1*R*,3*S*)-1-(hidroximetil)-3-(4-octilfenil)ciclopentil carbamato de tert-butilo (4.086 g, 10.12 mmol, rendimiento del 65.1 %) como un sólido blanco: LC/MS (método f) R_t = 3.44 min.; MS m/z : 404.35 (M+H)⁺.

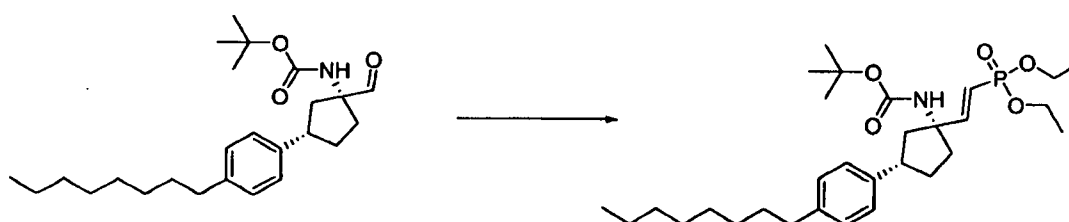
5 Preparación de (1*R*,3*S*)-1-formil-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo



- 10 (1*R*,3*S*)-1-(hidroximetil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (3.9 g, 9.66 mmol) fue disuelto en diclorometano (193 ml) bajo nitrógeno para dar una solución incolora. El peryodinano de Dess-Martin (4.51 g, 10.63 mmol) (Aldrich) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 3 h. La LC/MS mostró que la reacción estaba completa. Cloruro de metileno (100 mL) y agua (100 mL) fueron adicionados y las capas separadas y extraídas con cloruro de metileno (2 x 50 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de magnesio, filtrados, y evaporados a un sólido de color hueso. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (120 g Redi-Sep) eluyendo con acetato de etilo / heptano y las fracciones del producto fueron combinadas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar (1*R*,3*S*)-1-formil-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (3.40 g, 88%) como un sólido de color hueso: LC/MS (método f) R_t = 3.58 min.; MS m/z : 401.36 (M+H)⁺.

25

Preparación de (1*R*,3*S*)-1-((*E*)-2-(dietoxifosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo



30

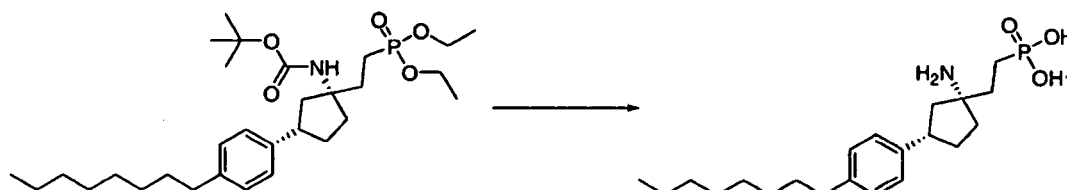
Hidruro de sodio (0.020 g, 0.498 mmol) (Aldrich) fue agitado en THF (3.32 ml) bajo nitrógeno para dar una suspensión incolora. Metilendifosfonato de tetraetilo (0.124 ml, 0.498 mmol) (ALDRICH) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 30 min. (1R,3S)-1-formil-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.2 g, 0.498 mmol) fue
 5 adicionado en pequeñas porciones y la reacción fue agitada por alrededor de 16 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. Acetato de etilo (50 mL) y agua (10 mL) fueron adicionados y las capas separadas y extraídas con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos combinados fueron
 10 lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite amarillo. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (40 g Redi-Sep) eluyendo con acetato de etilo / heptano y las fracciones del producto fueron combinadas. El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar (1R,3S)-1-((E)-2-
 15 (dietoxifosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.237 g, 0.442 mmol, rendimiento del 89 %) como un aceite naranja: LC/MS (método f) $R_t = 3.12$ min.; MS m/z : 553.42 ($M+H_2O$)⁺.

Preparación de (1R,3S)-1-(2-(dietoxifosforil)etil)-3-(4-octilfenil) ciclopentilcarbamato de tert-butilo
 20



(1R,3S)-1-((E)-2-(dietoxifosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de
 25 tert-butilo (0.237 g, 0.442 mmol) fue disuelto en etanol. Paladio sobre carbono (0.094 g, 0.088 mmol) fue adicionado y la reacción fue limpiada con hidrógeno e hidrogenada a presión atmosférica por alrededor de 72 h. La solución fue filtrada a través de un filtro de jeringa y lavada a través con metanol. El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar
 30 (1R,3S)-1-(2-(dietoxifosforil)etil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.236 g, 0.439 mmol, rendimiento del 99 %) como un aceite incoloro: LC/MS (método f) $R_t = 3.60$ min.; MS m/z : 538.53 ($M+H$)⁺.

Preparación del ácido 2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)etilfosfónico



5

(1R,3S)-1-(2-(dietoxifosforil)etil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbarnato de tert-butilo (0.236 g, 0.439 mmol) fue disuelto en diclorometano (4.39 ml) bajo nitrógeno para dar una solución incolora. Bromotrimetilsilano (0.569 ml, 4.39 mmol) (Aldrich) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 4h.

- 10 Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. Metanol (4 mL) y agua (0.2 mL) fueron adicionados y la solución fue agitada por alrededor de 16 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para dar un aceite / sólido marrón. Agua fue adicionada y la solución fue sometida a ultrasonido mientras se raspaban las paredes de la frasquito. La solución
- 15 fue agitada con una barra agitadora por alrededor de 1 h. El sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío y lavado con agua y luego con pentano para proporcionar el ácido 2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)etilfosfónico (0.150 g, 0.393 mmol, rendimiento del 90%) como una sólido de color hueso con el secado al vacío a 60 °C (333,15 °K):
- 20 LC/MS (método a) $R_t = 3.15$ min.; MS m/z : 382.27 (M+H)⁺.

Preparación del ácido (E)-2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)vinilfosfónico



25

- (1R,3S)-1-((E)-2-(dietoxifosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbarnato de tert-butilo (0.2 g, 0.373 mmol) (10035787-0263) fue disuelto en diclorometano (3.73 ml) en un frasquito sellado para dar una solución incolora. Bromotrimetilsilano (0.484 ml, 3.73 mmol) (Fluka) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 16 h. Los solventes fueron
- 30

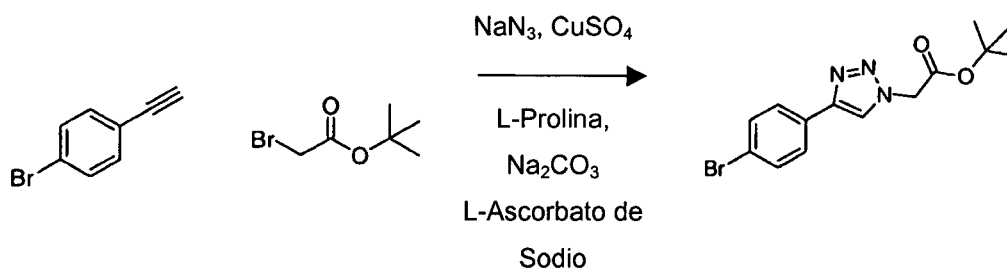
removidos bajo presión reducida a un aceite espeso. Metanol (4 mL) y agua (0.2 mL) fueron adicionados. La solución fue sometida a ultrasonido y agitada, resultando en una reacción turbia en donde un precipitado se formó. La solución fue agitada por alrededor de 4 h. Se adicionó agua (5 mL) y más producto se precipitó. El sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío, lavado con agua y luego pentano y secado al vacío para proporcionar el ácido (E)-2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)vinilfosfónico (0.117 g, 0.308 mmol, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco: LCMS (método a) $R_t = 3.01$ min.; MS m/z : 380.21 ($M+H$)⁺.

Preparación de 2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)etilfosfonato de dietilo



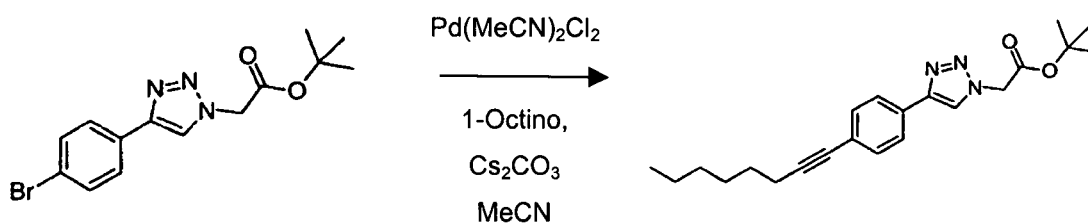
(1R,3S)-1-(2-(diethoxyphosphoryl)ethyl)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.2 g, 0.372 mmol) fue disuelto en diclorometano (1.860 ml) en un frasquito sellado para dar una solución incolora. TFA (1.860 ml) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 1 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. Cloruro de metileno (25 mL) y bicarbonato de sodio saturado (25 mL) fueron adicionados y las capas separadas y extraídas con cloruro de metileno (2 x 10 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite amarillo. El aceite fue disuelto en éter (15 mL). HCl 1 M en dioxano (3 mL) fue adicionado. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. El sólido fue redissuelto en agua y liofilizado. El sólido blanco / canela resultante fue suspendido en éter y el sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío y lavado con éter luego heptano para proporcionar 2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)etilfosfonato de dietilo (0.0787 g, 0.180 mmol, rendimiento del 48.4 %) como un sólido blanco al secarse al vacío: LCMS (método a) $R_t = 3.46$ min.; MS m/z : 438.48 ($M+H$)⁺.

Preparación de 2-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo



- 5 Un frasquito de reacción en microondas de 5 mL equipado con un tapón de caucho liberador de presión fue cargado con 2-bromoacetato de tert-butilo (0.408 mL, 2.76 mmol) y azida de sodio (0.215 g, 3.31 mmol) en Agua (0.552 mL) y DMSO (4.97 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante fue calentada a 65 °C (338,15 °K) por 15 h. A la reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y se adicionó hielo en una porción. El sólido resultante fue removido por medio de filtración para dar 2-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo (0.868 g, 2.57 mmol, rendimiento del 93%): LCMS (método c) $R_t = 2.35$ min.; MS m/z : 338,340 ($M+H$)⁺.

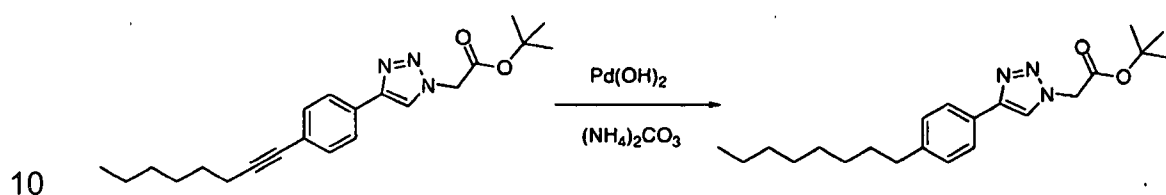
15 Preparación de 2-(4-(4-(oct-1-ynil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo



- 20 Un frasco de base redonda de 25 mL equipado con un condensador de reflujo provisto con un adaptador para una entrada de nitrógeno fue cargado con 2-(4-(4-bromofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo (0.200 mg, 0.591 mmol), cloruro de bis-acetonitrilopaladio(II) (0.003 g, 0.012 mmol), diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.017 g, 0.035 mmol), y carbonato de cesio (0.674 g, 2.07 mmol). El frasco fue evacuado y llenado con nitrógeno y luego acetonitrilo (12 mL) y 1-octino (0.228 g, 2.07 mmol) fueron, cada uno de ellos, adicionados gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla resultante fue calentada a 100 °C (373,15 °K) por 72 h. A la reacción se le permitió enfriarse a temperatura ambiente y fue filtrada a

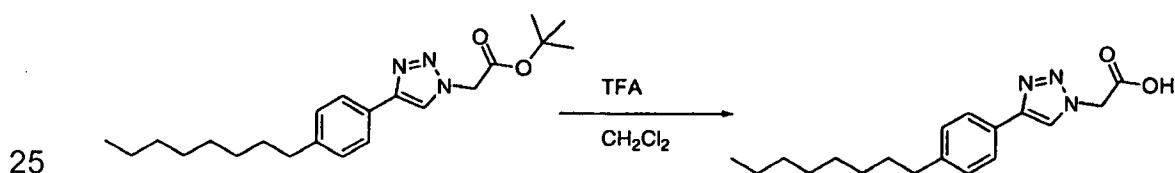
través de una almohadilla de celite. El filtrado fue concentrado y purificado por medio de cromatografía de gel de sílice (elución con acetato de etilo en heptano) para proporcionar 2-(4-(4-(oct-1-ynil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo (0.115 g, 0.304 mmol, rendimiento del 51%) como un sólido: LCMS (método a) $R_t = 3.89$ min.; MS m/z : 368 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(4-(4-octilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo



Un frasco de base redonda de 50 mL equipado con un tapón de caucho provisto con un balón llenado con hidrógeno fue cargado con 2-(4-(4-(oct-1-ynil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo (0.083 g, 0.226 mmol), Pd(OH)₂ (3.17 mg, 0.023 mmol), y carbonato de amonio (0.217 g, 2.259 mmol) en etanol (4.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se le permitió agitar a temperatura ambiente por 6 h. La mezcla resultante fue filtrada a través de una almohadilla de celite con la ayuda de EtOAc. El filtrado fue concentrado para proporcionar 2-(4-(4-octilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo (0.070 g, 0.175 mmol, rendimiento del 78%) como un sólido: LCMS (método a) $R_t = 4.20$ min.; MS m/z : 372 (M+H)⁺.

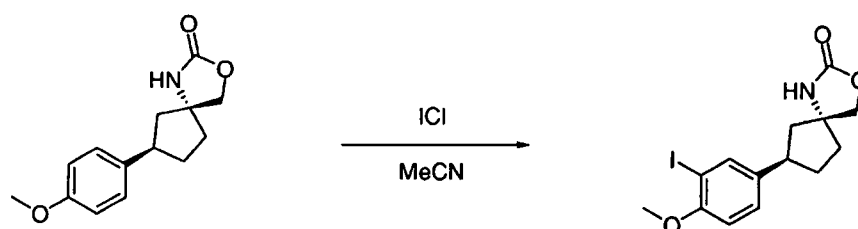
Preparación del ácido 2-(4-(4-octilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético



Un frasco de base redonda de 50 mL equipado con un adaptador de entrada de nitrógeno fue cargado con 2-(4-(4-octilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetato de tert-butilo (0.042 g, 0.113 mmol) y TFA (0.044 ml, 0.565 mmol) en CH₂Cl₂ (2.261 ml) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le permitió agitar a temperatura ambiente por 20 h. Una porción adicional de TFA (0.50 ml, 6.49 mmol) fue adicionada y a la mezcla resultante se le

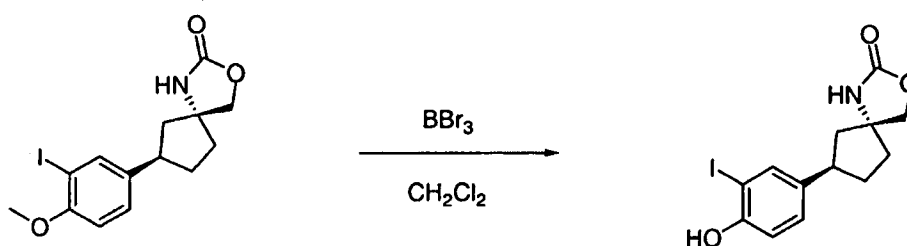
permitió agitar a temperatura ambiente for unas 24 h adicionales. La mezcla fue concentrada para proporcionar un sólido que fue purificado por medio de HPLC en fase reversa (elución con MeCN en agua) para dar el ácido 2-(4-(4-octilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)acético (0.025 g, 0.079 mmol, rendimiento del 70%) como un sólido: LCMS (método a) $R_t = 3.41$ min.; MS m/z : 316 (M+H)⁺.

Preparación de (5R,7R)-7-(3-yodo-4-metoxifenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



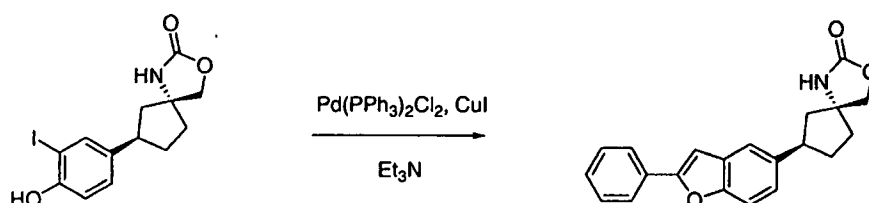
Un frasco de base redonda de 50 mL equipado con tapón de caucho y aguja de entrada de nitrógeno fue cargado con (5R,7R)-7-(4-metoxifenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.504 g, 2.038 mmol) en Acetonitrilo (10.2 mL) para dar una solución incolora. El frasco fue protegido de la luz con una película. ICl (0.255 ml, 5.10 mmol) fue adicionado gota a gota por medio de jeringa. A la solución resultante se le permitió agitar a temperatura ambiente for 2 h. Solución de Na₂S₂O₃ saturada fue adicionada en una porción y a la mezcla se le permitió agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc. La fase orgánica fue separada y lavada con NaHCO₃ saturado y NaCl saturada. La fase orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada, y concentrada para dar (5R,7R)-7-(3-yodo-4-metoxifenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.760 g, 2.04 mmol, rendimiento del 100%) como un sólido: LCMS (método a) $R_t = 3.21$ min.; MS m/z : 374 (M+H)⁺.

Preparación de (5R,7R)-7-(4-hidroxi-3-yodofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona



Un frasco de base redonda de 25 mL equipado con un tapón de caucho y
 5 aguja de entrada de nitrógeno fue cargado con (5R,7R)-7-(3-yodo-4-
 metoxifenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.209 g, 0.560 mmol) en
 diclorometano (5.6 ml) para dar una solución incolora. Solución de BBr_3 en
 DCM (1.57 ml, 1.57 mmol) fue adicionada gota a gota por medio de jeringa a
 0 °C (273,15 °K). A la solución resultante se le permitió agitar a 0 °C (273,15
 °K) por 1 h. La muestra fue tratada con MeOH a 0 °C (273,15 °K) y
 concentrada. El residuo fue tratado con tres porciones adicionales de 20 mL
 10 de MeOH y concentradas después de cada adición para proporcionar
 (5R,7R)-7-(4-hidroxi-3-yodofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.198
 g, 0.551 mmol, rendimiento del 98%) como un sólido aceiteso: LCMS
 (método c) $R_t = 1.77$ min.; MS m/z : 358 (M-H) $^-$.

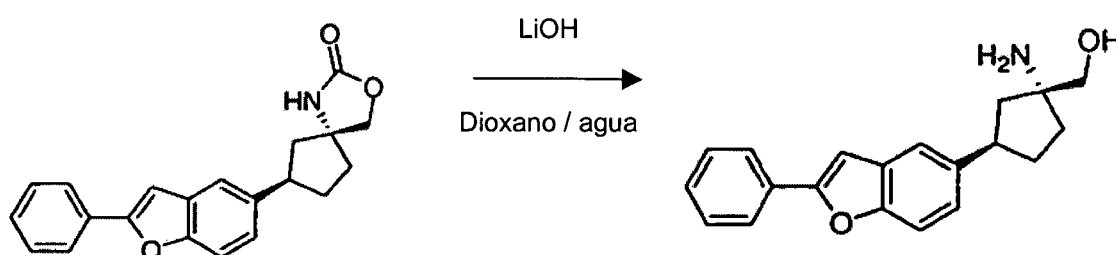
15 **Preparación de (5R,7R)-7-(2-fenilbenzofuran-5-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]
 nonan-2-ona**



20 Un frasco de base redonda de 100 mL equipado con tapón de caucho y
 aguja de entrada de nitrógeno fue cargado con (5R,7R)-7-(4-hidroxi-3-
 yodofenil)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.198 g, 0.551 mmol), cloruro
 de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.039 g, 0.055 mmol), y yoduro de cobre (I)
 (0.010 g, 0.055 mmol), evacuado y llenado con nitrógeno, y luego Et_3N (3.84
 25 mL) fue adicionada para dar una suspensión. Etinilbenceno (0.073 ml, 0.662
 mmol) fue adicionada gota a gota por medio de jeringa y a la suspensión
 resultante se le permitió agitar a temperatura ambiente por 6 h. La
 suspensión fue filtrada a través de una almohadilla de celite y concentrada.
 El residuo fue triturado con agua y lavado con tres porciones de 30 mL de
 30 agua. El sólido resultante fue secado al aire para dar un sólido que fue

purificado por medio de cromatografía de gel de sílice (gradiente de elución con 50% - 100% acetato de etilo en heptano) para proporcionar (5R,7R)-7-(2-fenilbenzofuran-5-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.055 g, 0.165 mmol, rendimiento del 30%) como un sólido: LCMS (método a) $R_t = 3.86$ min.; MS m/z : 351 ($M+NH_4$)⁺.

Preparación de ((1R,3R)-1-amino-3-(2-fenilbenzofuran-5-il)ciclopentil)metanol



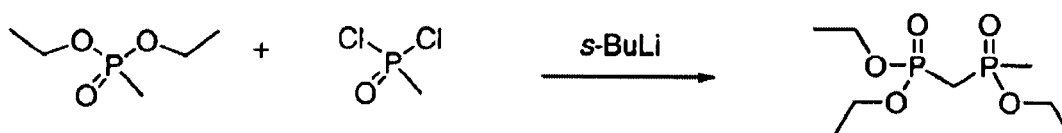
10

Un frasco de base redonda de 100 mL equipado con condensador de reflujo provisto con un adaptador de entrada de nitrógeno fue cargado con (5R,7R)-7-(2-fenilbenzofuran-5-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (0.055 g, 0.165 mmol) en dioxano (2.6 ml). Hidróxido de litio (0.079 g, 3.30 mmol) fue adicionado en una porción como una solución en agua (0.660 ml). La mezcla de reacción fue calentada a 100 °C (373,15 °K) por 16 h y luego aproximadamente 1 mL de solución de HCl 4 N en dioxano fue adicionada. La solución fue concentrada y el sólido resultante fue triturado con 2 mL de agua y 2 mL de EtOAc. El material fue filtrado a través de embudo de vidrio sinterizado, lavado con EtOAc, y secado abierto al aire para dar un polvo que fue suspendido en ácido acético y agitado por 5 min. La suspensión resultante fue filtrada a través de un embudo de vidrio sinterizado y el filtrado fue concentrado para proporcionar ((1R,3R)-1-amino-3-(2-fenilbenzofuran-5-il)ciclopentil)metanol (0.003 g, 0.009 mmol, rendimiento del 5%) como un sólido: LCMS (método a) $R_t = 2.73$ min.; MS m/z : 308 ($M+H$)⁺.

20

25

Preparación de (etoxi(metil)fosforil)metilfosfonato de dietilo

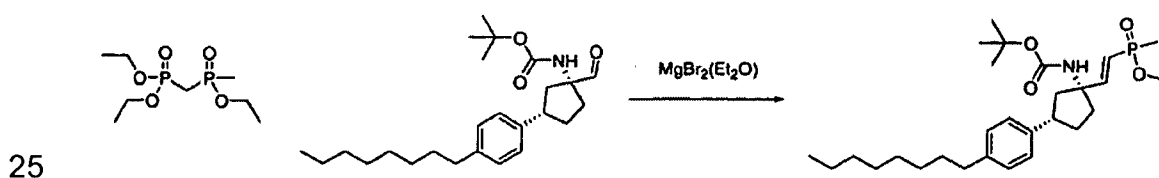


30

Referencia: *J. Organomet. Chem.* **2002**, 662, 83-97.

THF (30.0 ml) fue enfriado a alrededor de -78°C (195°K) en un baño de hielo seco / acetona bajo nitrógeno. Una solución de sec-butil litio (9.39 ml, 13.15 mmol) fue adicionada en una porción. Una solución de metilfosfonato de dietilo (1.923 ml, 13.15 mmol) disuelta en THF (15 mL) fue adicionada gota a gota y la reacción fue agitada por alrededor de 1 h. Una solución de metilfosfónico dicloruro (0.534 ml, 5.90 mmol) disuelta en THF (15 mL) fue adicionada y la reacción fue agitada por alrededor de 2 h. Etanol (0.345 ml, 5.90 mmol) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 16 h. Cloruro de metileno (50 mL) y agua (30 mL) fueron adicionados y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con cloruro de metileno (2 x 20 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite incoloro. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (80 g Redi-Sep) eluyendo con EtOAc. El solvente fue cambiado a metanol al 10%/cloruro de metileno y el producto fue eluido. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar (etoxi(metil)fosforil)metilfosfonato de dietilo (0.676 g, 2.62 mmol, rendimiento del 19.92%) como un aceite incoloro: RMN H^1 (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.25 - 4.05 (m, 6H), 2.41 (dd, 2H), 1.70 (d, 3 H), 1.35 (t, 9H).

Preparación de (1R,3S)-1-((E)-2-(etoxi(metil)fosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato

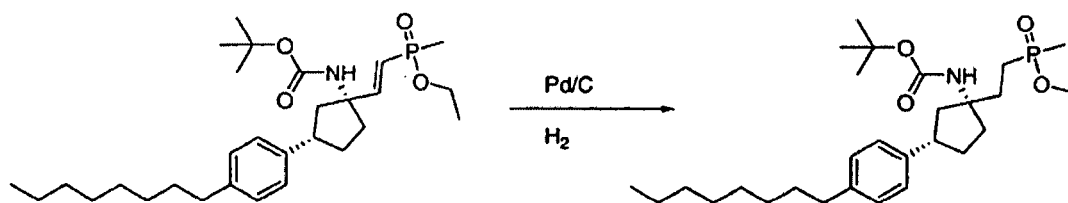


Referencia: *Tet. Lett.* **1993**, 34, 1585-1588.

Bromuro de dietil eterato magnesio (0.120 g, 0.465 mmol) y (etoxi(metil)fosforil)metilfosfonato de dietilo (0.1 g, 0.387 mmol) fueron combinados en THF (1.174 ml) en un frasquito sellado para dar una suspensión blanca. La mezcla fue agitada por alrededor de 15 min. Trietilamina (0.060 ml, 0.434 mmol) fue adicionada y la reacción fue agitada por alrededor de 30 min. (1R,3S)-1-formil-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.184 g, 0.457 mmol) fue adicionado y la reacción fue agitada

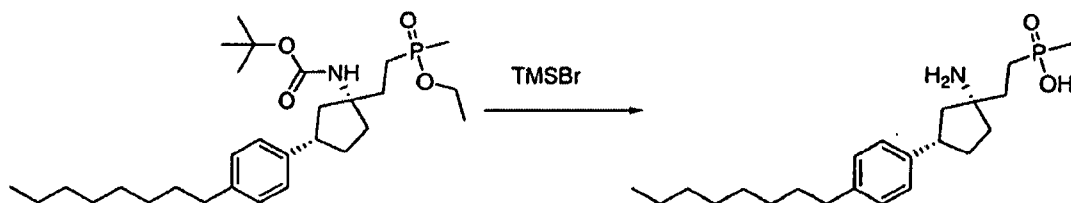
por alrededor de 72 h. La reacción fue extinguida por adición de HCl 0.1 N (2 mL). Cloruro de metileno (15 mL) fue adicionado y las capas separadas. La capa acuosa fue extraída con cloruro de metileno (2 x 10 mL). Los extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite incoloro. El residuo fue purificado por medio de cromatografía rápida de columna (12 g Redi-Sep) eluyendo con EtOAc y las fracciones del producto fueron combinadas. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar (1R,3S)-1-((E)-2-(etoxi(metil)fosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.037 g, 0.073 mmol, rendimiento del 18.89 %) como un aceite incoloro: LCMS (método f) $R_t = 2.92$ min.; MS m/z : 506.42 ($M+H$)⁺, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.12 (m, 4H), 6.86 (t, 1H), 5.77 (t, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (t, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.53 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.36 - 1.24 (m, 14H), 0.89 (t, 3H).

Preparación de (1R,3S)-1-(2-(etoxi(metil)fosforil)etil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato



(1R,3S)-1-((E)-2-(etoxi(metil)fosforil)vinil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.037 g, 0.073 mmol) fue disuelto en etanol (1.463 ml). Paladio sobre carbono (7.79 mg, 7.32 μ mol) fue adicionado, la reacción fue limpiada con hidrógeno, e hidrogenada a presión atmosférica por alrededor de 16 h. La mezcla fue filtrada a través de un filtro de jeringa y lavada directamente con metanol. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida para proporcionar (1R,3S)-1-(2-(etoxi(metil)fosforil)etil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.047 g, 0.093 mmol, rendimiento del 127 %) como un aceite incoloro: LCMS (método f) $R_t = 2.62$ min.; MS m/z : 508.38 ($M+H$)⁺, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.12 (dd, 4H), 4.60 (s, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.20 - 1.55 (m, 13H), 1.48 (d, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.35 - 1.26 (m, 14H), 0.89 (t, 3H).

Preparación del ácido 2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)etil (metil)fosfínico, Ácido acético



5

Referencia: *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3313-3331.

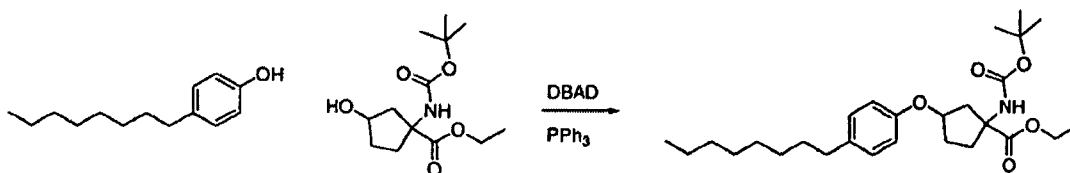
(1R,3S)-1-(2-(etoxi(metil)fosforil)etil)-3-(4-octilfenil)ciclopentilcarbamato de tert-butilo (0.047 g, 0.093 mmol) fue disuelto en diclorometano (0.926 ml) en un frasquito sellado para dar una solución incolora. Bromotrimetilsilano (0.060 ml, 0.463 mmol) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 16 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. Agua (1 mL) y metanol (5 mL) fueron adicionados y la reacción fue agitada por alrededor de 4 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. Agua (5 mL) fue adicionada y el pH ajustado con hidróxido de amonio a alrededor de pH = 5. La mezcla formó un gel transparente. La mezcla fue congelada y liofilizada. Se adicionó agua para disolver el producto. HPLC semi-prep en solución amortiguadora de acetato de amonio 1 mM. Las fracciones del producto fueron liofilizadas a un sólido blanco pegajoso que fue secado al vacío a 60 °C (333,15 °K). Redisuelto en metanol y transferido a un frasquito. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida y secados al vacío a 35 °C (308,15 °K) para dar el ácido 2-((1R,3S)-1-amino-3-(4-octilfenil)ciclopentil)etil(metil)fosfínico, sal del ácido acético (0.029 g, 0.066 mmol, rendimiento del 71.3 %) como un sólido vítreo incoloro: LCMS (método g) R_t = 1.80 min.; MS m/z : 508.38 ($M+H$)⁺, RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.15 (dd, 4H), 3.03 (m, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.38 - 2.02 (m, 8H), 1.88 - 1.78 (m, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.38 - 1.22 (m, 14H), 0.89 (t, 3H).

20

25

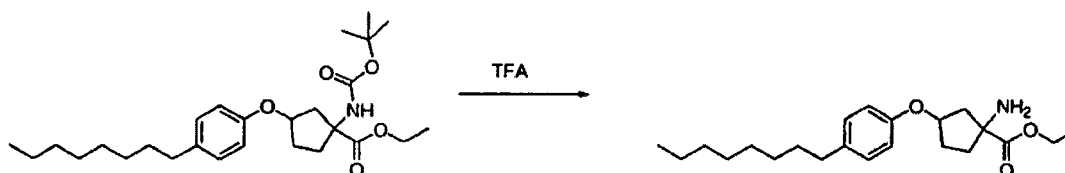
Preparación del 1-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-octilfenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo

30



4-octilfenol (1.019 g, 4.94 mmol), 1-(tert-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiciclopentanocarboxilato de etilo (0.9 g, 3.29 mmol) (Farmacore), y trifenilfosfina (2.74 g, 8.23 mmol) (Argonaut) fueron combinados en THF (32.9 ml) bajo nitrógeno. Los tamices moleculares 4A (3.29 mmol) fueron
 5 adicionados y la reacción fue agitada alrededor de 30 min. Azodicarboxilato de di-tert-butilo (1.137 g, 4.94 mmol) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 18 h. La reacción fue filtrada a través de celite y lavada directamente con cloruro de metileno. Los solventes fueron
 10 removidos bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El residuo fue cromatografiado sobre una columna redi sep de 40 g con gradiente EtOAc / heptano (10 - 50%). El solvente fue removido bajo presión reducida para proporcionar
 1-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-octilfenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (1.175 g, 2.55 mmol, rendimiento del 77 %) como un aceite incoloro: LCMS (método f) $R_t = 3.58$ min.; MS m/z : 462.44 ($M+H$)⁺, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.13 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 5.20 - 4.82 (2 amplio s, isómeros cis/trans, 1 H), 4.20 (q, 1H), 2.72 - 1.98 (m, 3H), 2.52 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 5H), 1.33 - 1.20 (m, 12H), 0.89 (t, 3H).

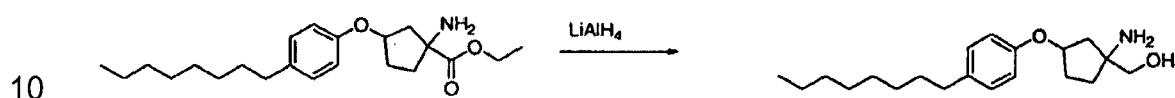
20 Preparación de 1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo



1-(tert-butoxicarbonilamino)-3-(4-octilfenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (1.1 g, 2.383 mmol) fue disuelto en diclorometano (11.91 ml) bajo nitrógeno. Ácido trifluoroacético (11.91 ml, 155 mmol) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 2 h. Los solventes fueron removidos bajo presión reducida. Se adicionó NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los
 30 extractos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados, y evaporados a un aceite incoloro. Se cromatografió sobre una columna redi-sep de 40 g en EtOAc 20 - 50% en heptano. Se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar 1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (0.554 g, 1.532 mmol,

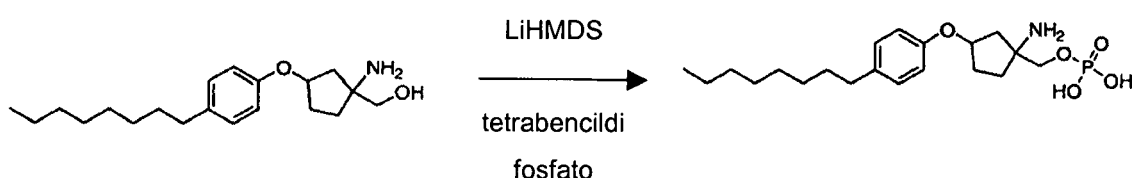
rendimiento del 64.3 %) como un aceite incoloro: LCMS (método f) $R_t = 2.91, 3.15$ min.; MS m/z : 363.56, 363.49 ($M+H$)⁺, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.10 (m, 2H), 6.82 (m, 2H), 5.00 - 4.85 (2 m, isómeros cis/trans, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.45 - 1.92 (m, 7H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 14H), 0.91 (t, 3H).

Preparación de (1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentil)metanol (A-1007664.0)



1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentanocarboxilato de etilo (0.554 g, 1.532 mmol) fue disuelto en THF (15.32 ml) abierto al aire. Una solución de hidruro de aluminio y litio (1.532 ml, 3.06 mmol) fue adicionada cuidadosamente y la reacción fue agitada por alrededor de 2 h. La reacción fue extinguida con agua (0.116 mL) y agitada por alrededor de 30 min. NaOH 1 N (0.350 mL) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 30 min. Una cantidad adicional de agua (0.116 mL) fue adicionada y la reacción fue agitada por más de 30 min. El precipitado resultante fue removido por medio de filtro de jeringa. La solución fue concentrada en el rotavapor y luego cromatografiada sobre gel de sílice en 4:1 EtOAc / (6:3:1 $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$). Se removió el solvente bajo presión reducida para proporcionar (1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentil)metanol (0.335 g, 1.049 mmol, rendimiento del 68.4 %) como un aceite incoloro: LCMS (método a) $R_t = 3.12$ min.; MS m/z : 321.17 ($M+H$)⁺, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.06 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 4.90 - 4.75 (2 m, isómeros cis/trans, 1H), 3.56-3.36 (2 m, isómeros cis/trans, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.25 - 1.66 (m, 9H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.35 - 1.22 (m, 11H), 0.89 (t, 3H).

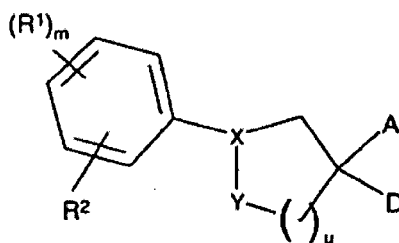
30 Preparación de (1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato



(1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentil)metanol (0.052 g, 0.163 mmol) fue disuelto en THF (3.26 ml) en un frasquito sellado. Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (0.163 ml, 0.163 mmol) fue adicionada cuidadosamente y la reacción fue agitada por alrededor de 15 min. Difosfato de tetrabencilo (0.088 g, 0.163 mmol) fue adicionado y la reacción fue agitada por alrededor de 20 h. El precipitado blanco pesado fue removido por filtración al vacío y lavado con THF. El filtrado fue concentrado y disuelto en ácido acético. Paladio sobre carbono (0.017 g, 0.016 mmol) fue adicionado y la reacción fue limpiada con hidrógeno. Se hidrogenó a presión atmosférica durante la noche. Se filtró y concentró para remover el ácido acético. Se adicionó agua y se sometió a ultrasonido. El sólido resultante fue recolectado por filtración al vacío y lavado con agua para proporcionar (1-amino-3-(4-octilfenoxi)ciclopentil)metil dihidrógeno fosfato (0.032 g, 0.080 mmol, rendimiento del 49.2 %) como un solido de color canela con el secado al vacío a 60 °C (333,15 °K): LCMS (método a) $R_t = 3.10$ min.; MS m/z : 400.24 ($M+H$)⁺, RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.2 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.98 - 4.75 (2 m, isómeros cis/trans, 1H), 3.85 (m, 1 H), 2.40 - 1.6 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 12H), 0.91 (t, 3H).

Lo que se reivindica:

1. Un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

D es H, $N(R^5)_2$ u OR^6 ;

X es CH, $C(CH_3)$ o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1 - C_{10}) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente sustituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquileo (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquencileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquencileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3 - C_{20}), o azetidil opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1 - C_{20}), alcoxi (C_1 - C_{20}), alquil sustituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alquencil (C_2 - C_{20}), alquencil (C_2 - C_{20}) sustituido con aril, alquencil (C_2 - C_{20}), alquencil (C_2 - C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil (C_1 - C_{20}) sustituido con aril, alquil (C_2 - C_{20}) sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizil;

en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más substituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1 - C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1 - C_{20}), OCF_3 , y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{20});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^1 y R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1-C_3) opcionalmente substituido, o fenil opcionalmente substituido con $-C(O)-O$ -alquil(C_1-C_3);

cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido;

cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido o fenil opcionalmente substituido;

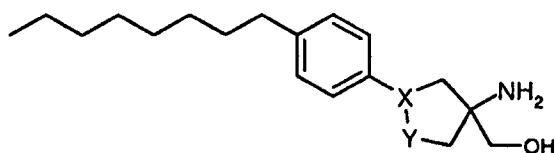
m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

siempre que A y D no sean ambos H al mismo tiempo; y siempre que el compuesto no sea



en donde X es CH o N;

Y es CH_2 , NH, $N(CH_3)$, S o O.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde

A es H, $-C(O)-OCH_3$, $-C(O)-NR^6$, CN, $C(O)-NHCH_3$, $COOR^6$, $-R^4-COOH$, o azetidil opcionalmente substituido,

en donde R^4 es alquileo (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquenileno (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquinileno (C_1-C_{20}) recto o ramificado;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), alquil substituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi substituido con cicloalquil (C_3-C_{10}), alquenil (C_2-C_{10}), alquenil (C_2-C_{10}) substituido con aril, alquinil (C_2-C_{10}), alquinil (C_2-C_{10}) substituido con aril, aril, alquil (C_1-C_{10}) substituido con aril, alquil (C_1-C_{10}) substituido con heteroaril, alcoxi (C_1-C_{10}) substituido con aril,

alcoxi (C_1-C_{10}) sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil (C_1-C_{10}), arilalquil y arilalquil sustituido con aril;

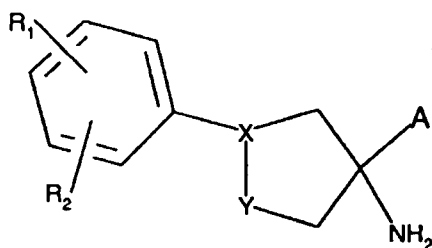
en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con alquil (C_1-C_{10}), halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{10}), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{10});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^1 y R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en donde el compuesto es una fórmula de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

e isómeros, estereoisómeros, ésteres, profármacos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde;

X es CH;

Y es CH_2 u O;

A es $-C(O)-OCH_3$, $-COOH$, $-R^4-COOH$, $-C(O)-NHCH_3$, o azetidínil opcionalmente sustituido;

en donde R^4 es alquilenil (C_1-C_{10}) recto o ramificado, alquenilenil (C_1-C_{10}) recto o ramificado, o alquinilenil (C_1-C_{10}) recto o ramificado;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C_1-C_{10}), alcoxi (C_1-C_{10}), alquil sustituido con cicloalquil (C_3-C_{10}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3-C_{10}), alquenil (C_2-C_{10}), alquenil (C_2-C_{10}) sustituido con aril, alquinil (C_2-C_{10}), alquinil (C_2-C_{10}) sustituido con aril, aril, alquil (C_1-C_{10}) sustituido con aril, alquil (C_1-C_{10}) sustituido con heteroaril, alcoxi (C_1-C_{10}) sustituido con aril,

alcoxi (C₁-C₁₀) sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil (C₁-C₁₀), arilalquil y arilalquil sustituido con aril;

en donde tales grupos R¹ y R² pueden ser opcionalmente sustituidos con alquil (C₁-C₁₀), CF₃, halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₁₀), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR⁸;

en donde R⁸ es hidrógeno o el grupo alquil (C₁-C₁₀);

en donde uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno;

en donde los grupos alquil, alquénil, y alquínil en R² son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno; y

n es 1 o 2.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en donde Y es CH₂;



R¹ y R² son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquil (C₁-C₁₀), alquénil (C₂-C₁₀), alquínil (C₂-C₁₀) y alquil (C₁-C₁₀) sustituido con aril;

en donde tales grupos R¹ y R² pueden ser opcionalmente sustituidos con alquil (C₁-C₁₀), halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₁₀), o CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido; en donde uno de R¹ y R² es diferente de hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde

X es CH;

Y es CH₂;

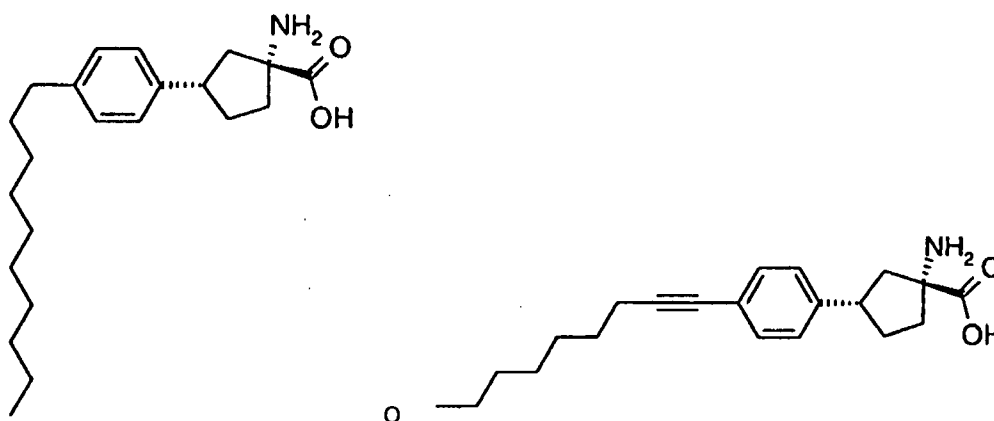
A es COOH;

R¹ es alquil (C₁-C₁₀), alquénil (C₂-C₁₀) o alquínil (C₂-C₁₀);

R² es H; y

m es 1.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde el compuesto es



7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde
 Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$);
 A es H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^7)$ opcionalmente sustituido, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^7)$ opcionalmente sustituido, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O-P}(=\text{O})(\text{OR}^7)(\text{OR}^7)$ o CN;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) recto o ramificado, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), alquil sustituido con cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), alcoxi sustituido con cicloalquil ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$), alquenil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), alquenil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) sustituido con aril, alquinil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$), alquinil ($\text{C}_2\text{-C}_{10}$) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, ciano y -O-indolizil;

en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) recto o ramificado, halógeno, hidroxilo, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$), OCF_3 , y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

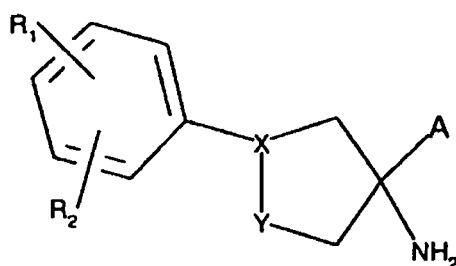
en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$); en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

R^6 es seleccionado, de forma independiente, a partir de H o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$) opcionalmente sustituido;

R^7 es seleccionado, de forma independiente, a partir de H o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$) opcionalmente sustituido; y

u es 1 o 2.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula Ib:



Fórmula Ib

en donde;

X es CH o N;

Y es CH₂, O, S o NR³;

en donde R³ es hidrógeno, o alquil (C₁-C₂₀);

A es -CH₂-OH, -CH₂-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente sustituido o -CH₂-O-P(=O)(OR⁷)(OR⁷) opcionalmente sustituido;

R¹ y R² son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil (C₁-C₂₀), alcoxi (C₁-C₂₀), alquil sustituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alcoxi sustituido con cicloalquil (C₃-C₂₀), alquenil (C₂-C₂₀), alquenil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, alquinil (C₂-C₂₀), alquinil (C₂-C₂₀) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil y arilalquil sustituido con aril;

en donde tales grupos R² pueden ser opcionalmente sustituidos con alquil (C₁-C₂₀), halógeno, hidroxil, alcoxi (C₁-C₂₀), o ciano;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R¹ o R² pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR⁸; en donde R⁸ es hidrógeno o el grupo alquil (C₁-C₂₀); y

en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R² son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 7 en donde

X es CH;

Y es CH₂;

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-P(=O)(OR}^7\text{)(OR}^7\text{)}$ opcionalmente sustituido o $-(\text{CH}_2)_n\text{-P(=O)(OR}^7\text{)(OR}^7\text{)}$ opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) recto o ramificado, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizinil;

en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), halógeno y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$);

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido; en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y

en donde los grupos alquil, alquenal, y alquenal en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

cada R^6 es seleccionado, de forma independiente, a partir de H o alquil ($\text{C}_1\text{-C}_2$) opcionalmente sustituido; y

u es 1 o 2.

10. El compuesto de la reivindicación 9 en donde

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$ o $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-P(=O)(OR}^7\text{)(OR}^7\text{)}$ opcionalmente sustituido,

D es NH_2 ;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) opcionalmente sustituido;

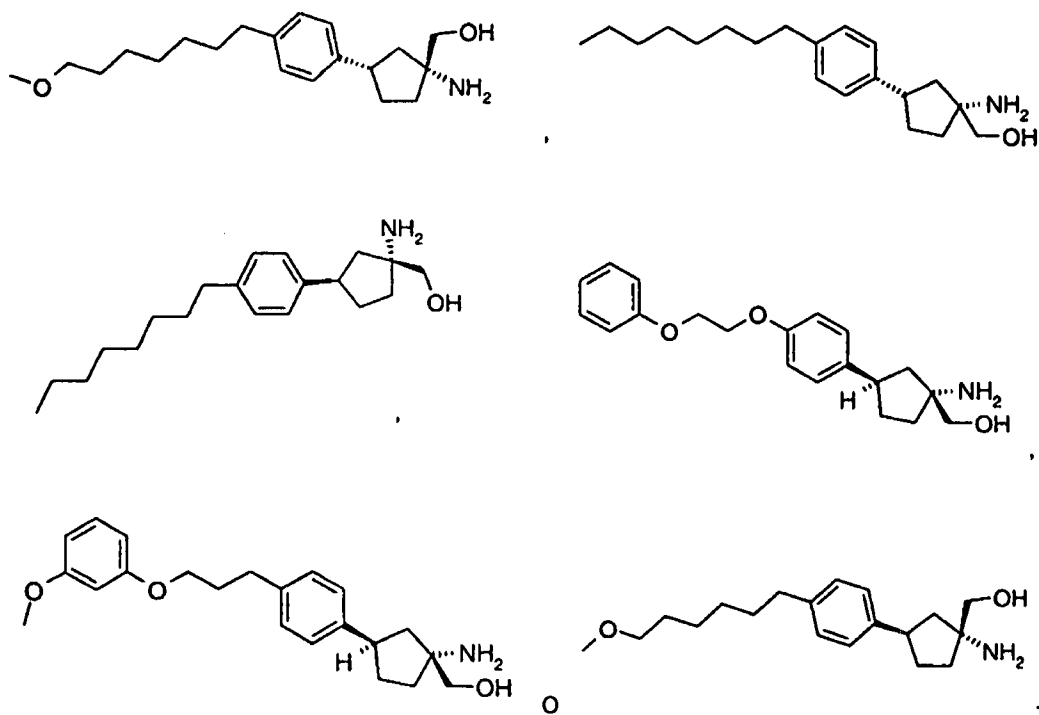
en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido;

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno;

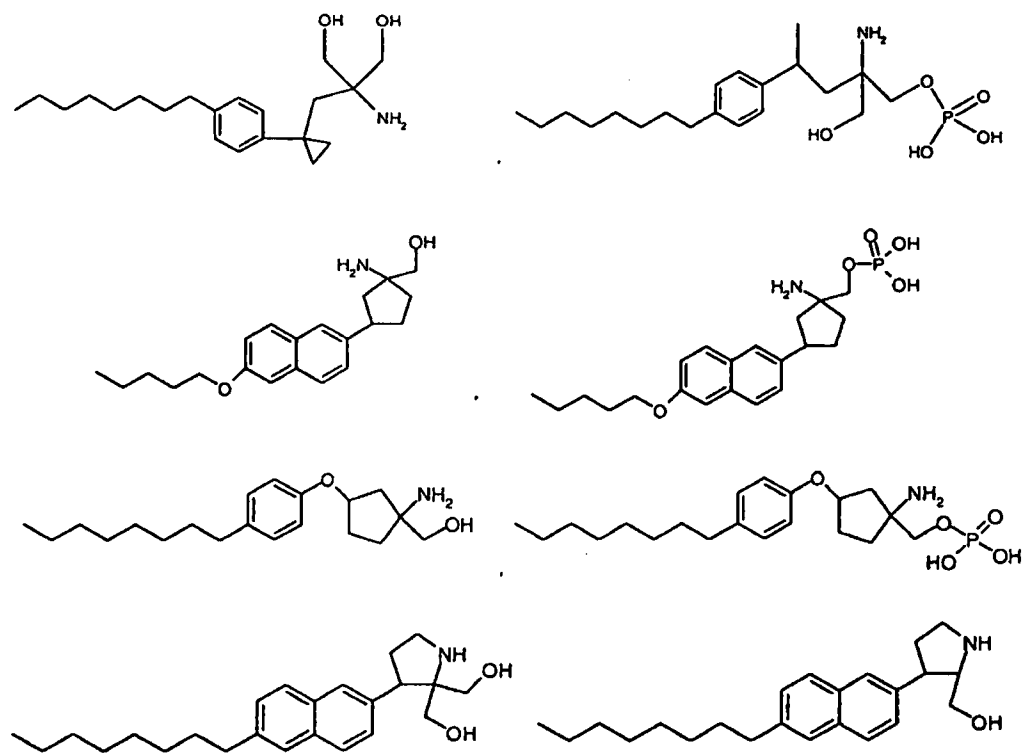
m es 1; y

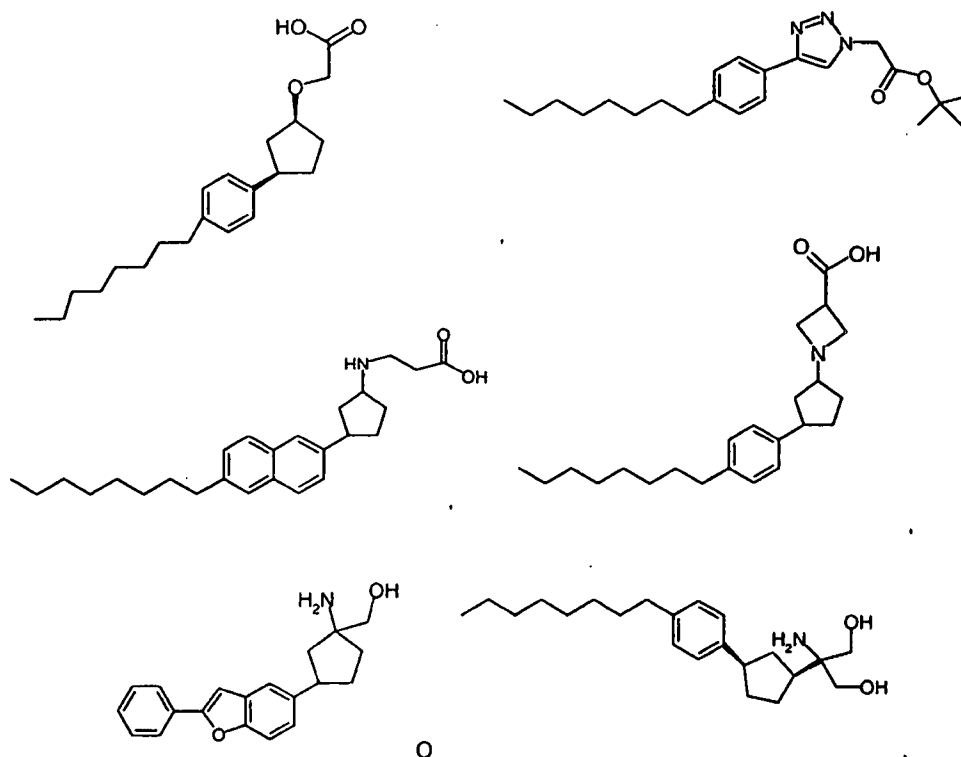
u es 1.

11. El compuesto de la reivindicación 10 en donde el compuesto es

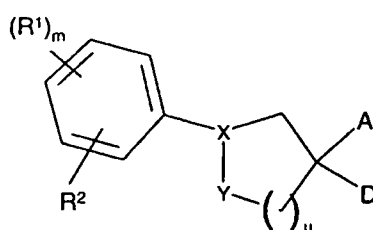


12. Un compuesto de la Fórmula





13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;

X es CH, $C(CH_3)$ o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1 - C_{10}) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente sustituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquilenilo (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3 - C_{20}), o azetidil opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1 - C_{20}), alcoxi (C_1 - C_{20}), alquil substituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alcoxi substituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alquenil (C_2 - C_{20}), alquenil (C_2 - C_{20}) substituido con aril, alquinil (C_2 - C_{20}), alquinil (C_2 - C_{20}) substituido con aril, aril, alquil substituido con aril, alquil substituido con heteroaril, alcoxi substituido con aril, alcoxi substituido con heteroaril, aril substituido con alquil, arilalquil, arilalquil substituido con aril, arilalquil substituido con arilalquil, CN y -O-indolizini; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1 - C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1 - C_{20}), OCF_3 , y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1 - C_{20});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1 - C_3) opcionalmente substituido, o fenil opcionalmente substituido con -C(O)-O-alquil(C_1 - C_3);

cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1 - C_2) opcionalmente substituido;

cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1 - C_2) opcionalmente substituido o fenil opcionalmente substituido;

m es 1 o 2;

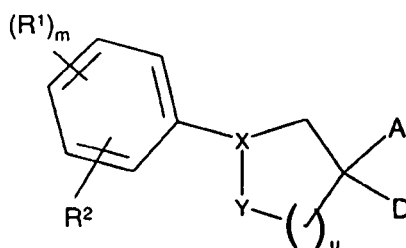
n es 1, 2 o 3;

t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un método para tratar un trastorno que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

en donde

D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;

X es CH, $C(CH_3)$ o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1 - C_{10}) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_l-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente sustituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquilenil (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquilenil (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquilenil (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3 - C_{20}), o azetidínil opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1 - C_{20}), alcoxi (C_1 - C_{20}), alquil sustituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alquénil (C_2 - C_{20}), alquénil (C_2 - C_{20}) sustituido con aril, alquínil (C_2 - C_{20}), alquínil (C_2 - C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y $-O$ -indolizínil; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1 - C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1 - C_{20}), OCF_3 , y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1 - C_{20});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente substituidos con oxo o halógeno;

cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1-C_3) opcionalmente substituido, o fenil opcionalmente substituido con $-C(O)-O$ -alquil(C_1-C_3);

cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido;

cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1-C_2) opcionalmente substituido o fenil opcionalmente substituido;

m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. El método de la reivindicación 14 en donde el trastorno es artritis reumatoide, lupus, enfermedad de Crohn, asma, diabetes, dolor o psoriasis.

16. Un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula I en donde

D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;

X es CH, $C(CH_3)$ o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1-C_{10}) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente substituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente substituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquilenil (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquenilenil (C_1-C_{20}) recto o ramificado, alquinilenil (C_1-C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3-C_{20}), o azetidinenil opcionalmente substituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1-C_{20}), alcoxi (C_1-C_{20}),

alquil sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}), alquenil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, alquinil (C_2-C_{20}), alquinil (C_2-C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y -O-indolizinil; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1-C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_{20}), OCF_3 , y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1-C_{20});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquenil, y alquinil en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1-C_3) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con $-C(O)-O-$ alquil(C_1-C_3)-;

cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1-C_2) opcionalmente sustituido;

cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1-C_2) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

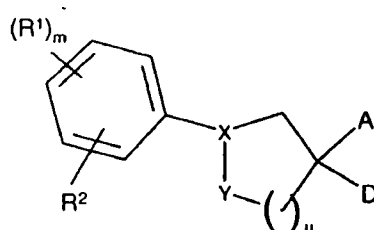
t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

17. Un método para tratar la esclerosis múltiple que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 1 o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

18. Un fármaco empacado que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la Fórmula I en donde



Fórmula I

D es H, $N(R^5)_2$, u OR^6 ;

X es CH, $C(CH_3)$ o N;

Y es CH_2 , O, S o NR^3 ; en donde R^3 es hidrógeno, o alquil (C_1 - C_{10}) recto o ramificado;

A es H, hidroxil, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(O)-OCH_3$, $-C(OH)(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_t-COOH$, $-C(O)-NR^6$, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-O-P(=O)(OR^7)(OR^7)$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_n-P(=O)(OR^7)(R^7)$ opcionalmente sustituido, $-CH=CH-P(=O)(OR^7)(OR^7)$, $C(O)-NHCH_3$, CN, $COOR^6$ o $-R^4-COOH$, en donde R^4 es alquileo (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquencileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, alquencileno (C_1 - C_{20}) recto o ramificado, cicloalquil (C_3 - C_{20}), o azetidil opcionalmente sustituido;

R^1 y R^2 son seleccionados, de forma independiente, a partir del grupo que consiste de hidrógeno, CF_3 , halógeno, alquil (C_1 - C_{20}), alcoxi (C_1 - C_{20}), alquil sustituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alcoxi sustituido con cicloalquil (C_3 - C_{20}), alquencil (C_2 - C_{20}), alquencil (C_2 - C_{20}) sustituido con aril, alquencil (C_2 - C_{20}), alquencil (C_2 - C_{20}) sustituido con aril, aril, alquil sustituido con aril, alquil sustituido con heteroaril, alcoxi sustituido con aril, alcoxi sustituido con heteroaril, aril sustituido con alquil, arilalquil, arilalquil sustituido con aril, arilalquil sustituido con arilalquil, CN y $-O$ -indolizil; en donde tales grupos R^1 y R^2 pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados, de forma independiente, a partir de alquil (C_1 - C_{20}), CF_3 , halógeno, hidroxil, alcoxi (C_1 - C_{20}), OCF_3 , y CN;

en donde uno o más de los átomos de carbono en los grupos R^1 o R^2 pueden ser independientemente reemplazados con oxígeno que no es de peróxido, azufre o NR^8 ;

en donde R^8 es hidrógeno o el grupo alquil (C_1 - C_{20});

en donde uno de R^1 y R^2 es diferente de hidrógeno; y en donde los grupos alquil, alquencil, y alquencil en R^2 son opcionalmente sustituidos con oxo o halógeno;

cada R^5 es independientemente H, alquil (C_1 - C_3) opcionalmente sustituido, o fenil opcionalmente sustituido con $-C(O)-O$ -alquil(C_1 - C_3);

cada R^6 es independientemente H o alquil (C_1 - C_2) opcionalmente sustituido;

cada R^7 es independientemente H, alquil (C_1 - C_2) opcionalmente sustituido o fenil opcionalmente sustituido;

m es 1 o 2;

n es 1, 2 o 3;

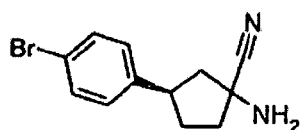
t es 1, 2 o 3; y

u es 0, 1 o 2;

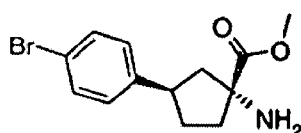
o una sal, solvato, hidrato, metabolito, profármaco, enantiómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptables de los mismos e instrucciones para su uso.

19. El fármaco empacado de acuerdo con la reivindicación 18 en donde el compuesto o compuestos están presentes en una cantidad terapéuticamente efectiva.

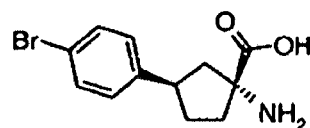
20. Un compuesto de la Fórmula 2, Fórmula 3 o Fórmula 4



Formula 2

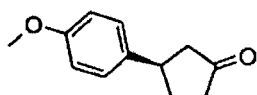


Formula 3

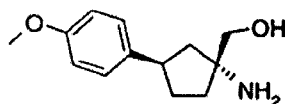


Formula 4

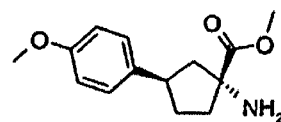
21. Un compuesto de la Fórmula 5, Fórmula 6, Fórmula 7, Fórmula 8, Fórmula 9 o Fórmula 10



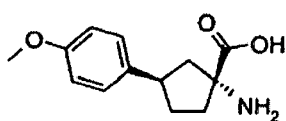
Formula 5



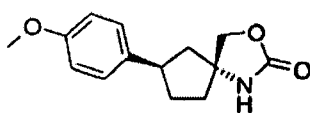
Formula 6



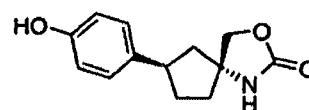
Formula 7



Formula 8

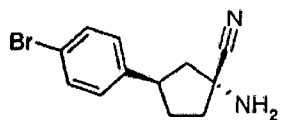


Formula 9

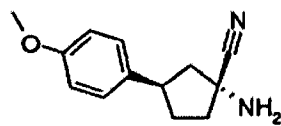


Formula 10

22. Un compuesto de la Fórmula 11 o Fórmula 12



Formula 11



Formula 12



No. 09-056803- -00000-0000

Fecha: 2009-06-02 16:21:33 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 227



Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 19
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
 Firma Responsable

Fecha junio 2-9

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
 Conmutador: 3 82 08 40
 Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia