(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 273 560**

(21) Número de solicitud: 200500435

(51) Int. Cl.:
C07C 323/40 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación: **25.02.2005**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **01.05.2007**

Fecha de la concesión: **25.02.2008**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2008**

(45) Fecha de publicación del folleto de la patente: **01.04.2008**

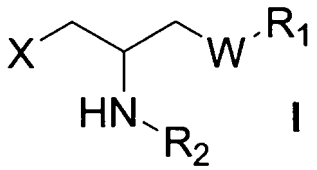
(73) Titular/es:
Consejo Superior de Investigaciones Científicas
Serrano, 117
28006 Madrid, ES
Universidad de Barcelona

(72) Inventor/es: **Fabriàs Domingo, Gemma;**
Llebaria Soldevila, Amadeu;
Bedia Girbés, Carmen;
Delgado Cirilo, Antonio y
Grijalvo Torrijo, Santiago

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Compuesto inhibidor de la enzima ceramidasa, procedimiento de síntesis, composición farmacéutica que lo contenga y sus aplicaciones.**

(57) Resumen:
Compuesto inhibidor de la enzima ceramidasa, procedimiento de síntesis, composición farmacéutica que lo contenga y sus aplicaciones.
La invención describe unos nuevos derivados del 2-aminopropano de fórmula general I. Estos compuestos han mostrado actividad como inhibidores de ceramidasas modulando los niveles intracelulares de ceramida y son de utilidad para la elaboración de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de distintas enfermedades asociadas a alteraciones en los niveles y actividades de las ceramidasas, como el cáncer y las enfermedades degenerativas.



I

ES 2 273 560 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Compuesto inhibidor de la enzima ceramidasa, procedimiento de síntesis, composición farmacéutica que lo contenga y sus aplicaciones.

Sector de la técnica

El presente invento es de interés para el sector farmacéutico. Se refiere a derivados del 2-aminopropano de fórmula general I como inhibidores de la actividad de las ceramidasas y, por tanto, de los niveles intracelulares de ceramida, y a su uso en procedimientos de tratamiento del cáncer y enfermedades degenerativas.

Estado de la técnica

La ceramida es un importante transmisor lipídico (Hannun *et al*., J. Biol. Chem, 1994, 269, 3125; Merrill, Nutr. Rev. 1992, 50, 78, Kolesnick y Fuks, J. Exp. Med. 1995, 181, 1949, Chao *et al*., Mol. Cell. Neurosci. 1995, 6, 91; Liscovitch, Trends Biochem. Sci. 1992, 17, 393). Existen una serie de agentes extracelulares, tales como distintos ligandos naturales y de estrés, como las radiaciones ionizantes y algunos fármacos, que provocan un aumento de los niveles endógenos de ceramida, la cual, una vez generada, interviene como mediador, en respuesta a estos estímulos externos, en importantes procesos, tales como la diferenciación celular, la apoptosis, la supresión del crecimiento celular, etc. (Hannun *et al*., J. Biol. Chem, 1994, 269, 3125; Hannun y Obeid, Trends Biochem. Sci. 1995, 20, 73; Ballou *et al*., J. Biol. Chem. 1992, 267, 20044; Quintans *et al*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 202, 710), Dobrowsky *et al*, Science 1994, 265, 1596; Yanaga y Watson, FEBS Lett. 1992, 314, 297; Dressler y Kolesnick, Science 1992, 255, 1715).

Esta ceramida generada se origina a través de dos rutas metabólicas: la anabólica y la catabólica. La biosíntesis de novo de la ceramida (ruta anabólica) se inicia por la condensación de la serina con el palmitoil CoA seguida de reducción, *N*-acilación y desaturación final. Esta ruta está implicada en la respuesta a algunos fármacos quimioterápicos (Revisión en Perry. Ann N Y Acad Sci. 2000, 905, 91; Scarlatti *et al*. FASEB J. 2003, 17, 2339; Sanchez *et al*. Cáncer Res. 2001, 61, 5784; Wang *et al*. Cáncer Res. 2001, 61, 5102).

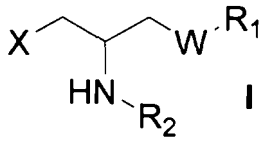
La ceramida se degrada mediante hidrólisis de la función amida por acción de ceramidasas a la esfingosina (Hannun, J. Biol. Chem. 1994, 269, 3125, Spence *et al*, Biochem. Cell Biol. 1986, 64, 400; Slife *et al*, J. Biol. Chem. 1989, 264, 10371), la cual, a su vez, es inmediatamente fosforilada en C1-OH por una kinasa, dando lugar al fosfato de 1-esfingosina, que es también un mediador lipídico de gran relevancia. Por tanto, las ceramidasas constituyen una forma de regular la interconversión ceramida-esfingosina. Se han descrito al menos tres tipos de ceramidasas distintas: una ceramidasa lisosomal (Koch *et al*., J. Biol. Chem. 1996, 271, 33110; Li *et al*., Genomics 1998, 50), con actividad óptima a pH ácido, cuyo defecto genético causa la enfermedad de Farber (Sugita *et al*., Science 1972, 178, 1100); ceramidasas alcalinas procedentes de distintos organismos (Yada *et al*., J. Biol. Chem. 1995, 270, 12677; Okino *et al*., J. Biol. Chem. 1998, 273, 14368; Okino *et al*., J. Biol. Chem. 1999, 274, 36616), una ceramidasa no lisosomal con actividad óptima a pH neutro/ligeramente alcalino, (El-Bawab *et al*., J. Biol. Chem. 1999, 274, 27948; Tani *et al*., J. Biol. Chem. 2000, 235, 11229; El-Bawab *et al*., J. Biol. Chem. 2000, 275, 21508), siendo la enzima de origen humano de localización mitocondrial (El-Bawab *et al*., J. Biol. Chem. 2000, 275, 21508).

Existen varias enfermedades que derivan o están asociadas a una alteración de los niveles de ceramida por errores en expresión y/o la actividad de ceramidasas, por lo que el desarrollo de moléculas capaces de modular las actividades de estas enzimas constituye una aproximación al descubrimiento de nuevos fármacos. En este contexto, existen varios inhibidores de ceramidasas descritos, tanto en publicaciones científicas (Bielawska *et al*., J. Biol. Chem. 1996, 271, 12646; Usta *et al*., Biochemistry, 2001, 40, 9657) como en patentes (W09744019 y W003005965). Sin embargo, ninguno de estos compuestos químicos presenta la estructura que se describe en esta patente.

Descripción de la invención

Breve descripción

Un objeto de la presente invención lo constituye un compuesto útil para el tratamiento de enfermedades provocadas por una alteración de la enzima ceramidasa, en adelante compuesto de la presente invención, caracterizado porque es un inhibidor de la enzima ceramidasa derivado de 2-aminopropano de fórmula general I, de sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos,



I

Otro objeto de la presente invención lo constituye un procedimiento de síntesis del compuesto inhibidor de la invención, en adelante procedimiento de síntesis de la presente invención, que comprende las siguientes etapas (ver Figura 1).

Otro objeto de la invención lo constituye el uso del compuesto inhibidor de la invención, en adelante uso del compuesto de la presente invención, para la fabricación de una composición farmacéutica inhibidora de la enzima ceramidasa útil para el tratamiento de enfermedades humanas, preferentemente el cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Otro objeto de la presente invención lo constituye una composición farmacéutica o un medicamento modulador de la actividad de la enzima ceramidasa, en adelante composición farmacéutica de la presente invención, que comprende un compuesto inhibidor de la invención en cantidad terapéuticamente efectiva junto con, opcionalmente, uno o más adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Finalmente, otro objeto de la invención lo constituye el uso de la composición farmacéutica de la invención inhibidora de la actividad de la enzima ceramidasa, en adelante uso de la composición farmacéutica de la presente invención, en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas como el cáncer o enfermedades neurodegerativas como la Enf. De Alzheimer.

Descripción detallada

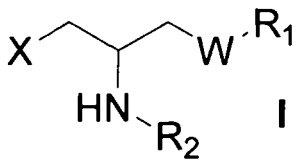
La presente invención se enfrenta al problema de proporcionar nuevos compuestos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades humanas que cursan con alteraciones en la actividad de la enzima ceramidasa.

La invención se basa en que los inventores han observado que los compuestos derivados de 2-aminopropano de fórmula general I, son inhibidores de la enzima ceramidasa (ver Ejemplo 30).

Los compuestos de la presente invención son moduladores, preferentemente inhibidores, de la actividad de las ceramidasas y pueden ser útiles para el tratamiento o profilaxis en humanos y animales de patologías ocasionadas por o asociadas a alteraciones en la expresión y/o actividad de estas enzimas, como es el cáncer y algunas enfermedades neurodegenerativas (Enf. de Alzheimer). Así, por ejemplo, se ha demostrado que las células cancerosas han perdido la capacidad de apoptosis, lo cual es debido en muchos casos a una disminución en los niveles de ceramida intracelular, que pueden aumentarse por inhibición de las ceramidasas (Selzner *et al*. Cáncer Res., 2001, 61, 1233). Se ha determinado que el efecto de algunos fármacos quimioterápicos, como la fenretinida, se potencia con la co-administración de inhibidores de ceramidasas (Batra *et al*. Cáncer Res. 2004, 64, 5415). Se ha comprobado que la administración de un inhibidor de la ceramidasa ácida aumenta la supervivencia del miocardio en condiciones de lesión isquémica (Friedrichs *et al*. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2002, 39, 18) y que tanto los niveles de expresión como la actividad de la ceramidasa ácida están exacerbados en el cerebro de enfermos de Alzheimer (Huang *et al*. Eur. J. Neurosci. 2004, 20, 3489), por lo que los inhibidores de esta enzima podrían tener interés terapéutico para estas patologías.

Las patentes WO9744019 y WO03005965 describen la utilización de inhibidores de ceramidasas para el tratamiento y/o prevención de varias patologías, si bien todos los compuestos descritos en estas dos patentes se hallan fueran del alcance de la presente invención.

Así, un objeto de la presente invención lo constituye un compuesto útil para el tratamiento de enfermedades provocadas por una alteración de la enzima ceramidasa, en adelante compuesto de la presente invención, caracterizado porque es un inhibidor de la enzima ceramidasa derivado de 2-aminopropano de fórmula general I, de sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos,



I

donde,

W es -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-

X se selecciona entre el grupo formado por:

i. OH,

ii. un grupo -$OP(=O)-(OR^3)_2$ donde R^3 puede ser o no igual y corresponde a H, CH_3 o CH_2CH_3

iii. un grupo -$CH_2P(=O)-(OR^3)_2$ donde R^3 puede ser o no igual y corresponde a H, CH_3 o CH_2CH_3

R^1 puede ser cualquier radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

R^2 se selecciona entre el grupo formado por:

i. H,

ii. un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

iii. un grupo -(C=X)-Y-R^5 o un grupo -$(C=X)_n$-R^5 donde n es igual a 0 ó 1; X puede ser O, S ó N; Y puede ser O, S, NH, -CHOH ó -CHZ, siendo Z cualquier halógeno y R^5 puede ser:

iii.i H,

iii.ii un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

Una realización particular de la invención lo constituye un compuesto inhibidor de la invención caracterizado porque es un compuesto perteneciente, a titulo ilustrativo y sin que limite el alcance de la presente invención, al siguiente grupo: 4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida (ver Ejemplo 8), [(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida (ver Ejemplo 10), 4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida (ver Ejemplo 11), [(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida (ver Ejemplo 13), 4-*tert*-butil-*N*-[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil) etil] benzamida (Ejemplo 14), y [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida (Ejemplo 15; (ver Ejemplos 1-29 y Tabla I del Ejemplo 30). Todos estos compuestos presentan en común un sustituyente acilo lineal o 4-*tert*-butilfenil y un sustituyente del tioeter del tipo alquilo lineal.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros estereogénicos. La presente invención abarca todos los posibles estereoisómeros, no sólo sus mezclas racémicas sino también sus isómeros ópticamente activos. La obtención de un único enantiómero puede conseguirse mediante alguno de los procedimientos comúnmente empleados, por ejemplo, por resolución de la mezcla racémica mediante técnicas de recristalización, síntesis quiral, resolución enzimática, biotransformación o resolución cromatográfica.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como formas no solvatadas o como solvatos, por ejemplo como hidratos. La presente invención comprende todas las formas anteriormente citadas que sean farmacéuticamente activas. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden presentar polimorfismo, comprendiendo esta invención todas las formas polimórficas posibles.

Otro objeto de la presente invención lo constituye un procedimiento de síntesis del compuesto inhibidor de la invención, en adelante procedimiento de síntesis de la presente invención, que comprende las siguientes etapas (ver Figura 1) :

a) una etapa de sustitución nucleófila entre el tosilato 1 y los correspondientes tioles (de fórmula general 2a) o alcoholes (de fórmula general 2b),

b) una etapa de desprotección del grupo amino de los compuestos resultantes (de fórmula general 3a-b) de la etapa a) para obtener los correspondientes trifluoroacetatos, de fórmula general 4a-b,

c) una etapa de acilación de los compuestos obtenidos en la etapa B con los correspondientes cloruros de ácido proporciona los análogos de ceramida de fórmula general 6a-b,

d) a partir de los tosilatos 3a-b pueden obtenerse los alcoholes 5a-b por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico,

e) la reacción de los alcoholes 5a-b con clorofosfato de dimetilo conduce a los fosfatos de alquilo 8a-b,

f) la reacción de los fosfatos de alquilo 8a-b con bromuro de trimetilsililo proporciona los monofosfatos 9a-b,

g) alternativamente, el tratamiento de los fosfatos de alquilo 8a-b conduce a los N-acil monofosfatos 7a-b por aplicación de la siguiente secuencia sintética:

a. Tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano,

b. Reacción con los correspondientes cloruros de ácido en piridina,

c. Tratamiento con bromuro de trimetil sililo en acetonitrilo, y

d. Tratamiento con una mezcla de metanol y agua.

h) los fosfonatos 10a-b se obtienen a partir de los alcoholes 5a-b mediante una secuencia de homologación de cadena y funcionalización posterior que comprende las siguientes etapas:

a. oxidación del grupo hidroxilo a aldehído mediante oxidación de Swern (cloruro de oxalilo, Et_3N, Me_2S,

b. reacción con el bromuro de metil trifenil fosfonio en medio básico,

c. reacción de hidroboración con diborano, seguida de oxidación con peróxido de hidrógeno,

d. tratamiento con PBr_3 en piridina, y

e. reacción con fosfito de trimetilo en presencia de yoduro sódico.

El tosilato 1 puede ser sintetizado previamente para el paso a) por un experto de acuerdo con la literatura existente (Herold *et al*. Helv. Chim. Acta. 1988, 71, 354).

Esta misma secuencia se emplea también para la obtención de los fosfonatos IIa-b a partir de los alcoholes 6a-b. En todos los casos, los derivados en los que X=SO y $X=SO_2$ (compuestos 4c-d, 5c-d 6c-d, 7c-d, 8c-d, 9c-d, 10c-d y 11c-d) se obtienen por oxidación controlada con ácido *m*-cloroperbenzoico de los correspondientes precursores en los que X=S.

Otro objeto de la invención lo constituye el uso del compuesto inhibidor de la invención, en adelante uso del compuesto de la presente invención, para la fabricación de una composición farmacéutica inhibidora de la enzima ceramidasa útil para el tratamiento de enfermedades humanas, preferentemente el cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

Otro objeto de la presente invención lo constituye una composición farmacéutica o un medicamento modulador de la actividad de la enzima ceramidasa, en adelante composición farmacéutica de la presente invención, que comprende un compuesto inhibidor de la invención en cantidad terapéuticamente efectiva junto con, opcionalmente, uno o más adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácidos, tales como mesilatos, fumaratos, clorhidratos, citratos, maleatos y tartratos. También pueden formarse sales fisiológicamente aceptables con los ácidos sulfúrico y fosfórico. Asimismo, pueden formarse sales de tipo básico de un metal alcalino, como por ejemplo el sodio, o de un metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio. Puede haber más de un catión o anión dependiendo del número de funciones con carga y de la valencia de los cationes y aniones.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto inhibidor de la actividad ceramidasa de la invención, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

En otra realización particular, dicha composición terapéutica se prepara en forma de una forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición terapéutica proporcionada por esta invención puede ser administrada por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicha composición se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración de la composición terapéutica proporcionada por esta invención se efectúa por vía parenteral, por vía oral, por vía intraperitoneal, subcutánea, etc. Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid.

Otra realización particular de la invención lo constituye la composición farmacéutica de la invención en el que el compuesto de la invención es un inhibidor de la enzima ceramidasa perteneciente, a título ilustrativo y sin que limite el alcance de la presente invención, al siguiente grupo: 4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-butil-*N*-[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]benzamida, y [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida (ver Ejemplo 30).

Finalmente, otro objeto de la invención lo constituye el uso de la composición farmacéutica de la invención inhibidora de la actividad de la enzima ceramidasa, en adelante uso de la composición farmacéutica de la presente invención, en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de enfermedades humanas.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el uso de la composición farmacéutica de la invención en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad humana en el que la enfermedad humana es un cáncer. En este caso el compuesto modulador incrementaría los niveles de ceramida en el interior celular e induciría la apoptosis de las células tumorales.

Otro objeto particular de la invención lo constituye el uso de la composición farmacéutica de la invención en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad humana en el que la enfermedad humana es una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer.

Breve descripción de las figuras

Figura 1

Esquema general de síntesis de los compuestos inhibidores de esta patente

Reactivos y Condiciones: (a) NaH, DMF, 60ºC, 1 h; (b) CH_2Cl_2/TFA (20%) r.t., 5 min; (c) AcONa 50%, R"COCl, THF, 3 horas; (d) 1) clorofosfato de dimetilo/CH_2Cl_2; 2) 1-metilimidazol; (e) p-TsOH, MeOH, (f) 1) TFA/CH_2Cl_2; 2) R"COCl/piridina; 3) TMSBr, acetonitrilo; 4) MeOH/H_2O (g) TMSBr, MeOH; (h) 1) Cloruro de oxalilo, Et_3N, Me_2S; 2) bromuro de metil trifenil fosfonio, NaH; 3) B_2H_6, H_2O_2; 4) PBr_3, piridina; 5) $(MeO)_3P$, NaI.

Ejemplos de realización de la invención

Sin que ello presuponga una limitación en la aplicación de la presente invención que se define en las reivindicaciones especificadas más adelante, algunos aspectos de la presente invención se describen con detalle en los ejemplos que siguen.

Ejemplo 1

N-[(1S)-deciltiometil-2-hidroxietil]-3-fenilacrilamida

Este compuesto se sintetiza mediante condensación entre el tosilato 1 (400 mg, 1.04 mmol) disuelto en dimetilformamida (5 mL) y el decanotiolato sódico, obtenido a partir del tiol correspondiente (428 μL, 2.08 mmol) e hidruro sódico (50 mg, 2.08 mmol) en dimetilformamida (5 mL). La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón durante una hora a 40ºC. Una vez terminada la reacción, se añadió una disolución de HCl 1M y se extrajo la fase orgánica con éter dietílico, lavando 3 veces con agua (3 x 30 mL). Una vez secada la fase orgánica con sulfato sódico, el crudo resultante se purificó mediante columna cromatográfica, empleando como eluyente hexano obteniendo el correspondiente tioanálogo con un rendimiento del 80% en forma de aceite incoloro. El producto obtenido fue sujeto a una desprotección simultánea de los grupos acetónido y Boc presentes en la molécula. Esta desprotección se llevó a cabo mediante una disolución formada por diclorometano y ácido trifluoroacético al 20% a temperatura ambiente, en atmósfera de argón durante cinco minutos. Una vez pasado el tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose el correspondiente trifluoroacetato. Seguidamente, la sal (90 mg, 0.23 mmol) fue solubilizada en tetrahidrofurano (3 mL), adicionando una disolución de AcONa al 50% hasta llegar a un pH básico.

La disolución fue agitada vigorosamente durante cinco minutos. Posteriormente, la disolución se enfrió a 0ºC y se adicionó gota a gota el cloruro de cinamoilo (42 mg, 0.25 mmol) disuelto en 1 mL de tetrahidrofurano. Una vez terminada la adición, se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 3 horas. Pasado este tiempo, el tetrahidrofurano se eliminó a presión reducida y el crudo resultante se redisolvió en diclorometano, lavando la fase orgánica con una disolución de NaOH 2M (3 x 10 mL) y cloruro sódico saturado (3 x 10 mL). Después de purificar el crudo mediante columna cromatográfica empleando como eluyente una mezcla de Hexano/Acetato de Etilo (4/1) se obtuvo la *N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]-3-fenilacrilamida como un sólido blanco con un 63% de rendimiento. P. Fusión 68ºC; TLC R_f = 0.33 (4:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 15.74 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.42 (d, J = 15.74 Hz, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 11.16 Hz; 4.76 Hz; 2H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.24 (m, 14H), 0.87 (t, J = 6.59 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4, 141.7, 134.5, 129.7, 128.7, 127.8, 120.1, 64.1, 50.9, 33.0, 32.5, 31.7, 29.5, 29.4, 29.4, 29.2, 29.1, 28.7, 22.6, 14.0; IR (film) 3350, 2926, 2853, 1659, 1619, 1043 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 400.6 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 45.8 [c = 1, cloroformo].

Ejemplo 2

N-[2-Hidroxi-(1S)-(2-naftiltiometil)etil]-3-fenilacrilamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empleando (333 mg, 2.08 mmol) del correspondiente tiol, obteniéndose la *N*-[2-Hidroxi-(1*S*)-(2-naftiltiometil)etil]-3-fenilacrilamida en forma de sólido blanco. Para la reacción de acilación se emplearon (40 mg, 0.24 mmol) de cloruro de cinamoilo. Después de

la correspondiente purificación por columna cromatográfica, se obtuvo la *N*-[2-Hidroxi-(1*S*)-(2-naftiltiometil)etil]-3-fenilacrilamida como un sólido blanco y con un 79% de rendimiento. P. Fusión: 127-128ºC; TLC R_f = 0.33 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.50-7.00 (m, 9H), 6.30 (d, 1H), 6.24 (d, *J* = 15.74 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.16 Hz; 4.21 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3, 141.7, 134.4, 133.7, 132.6, 131.7, 129.7, 128.7, 128.6, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 127.0, 126.6, 125.8, 119.9, 63.2, 51.2, 34.1; IR (film) 3208, 2920, 1648, 1618, 1502, 1343, 1218, 1072, 1033, 970, 851, 808, 765, 735 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 386.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 31.98 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 3

4-t-Butil-N-[2-hidroxi-(1S)(naftiltiometil)etil]benzamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 2. Para la reacción de acilación se emplearon (54 μL, 0.30 mmol) de cloruro de 4-*t*-butilbenzoilo, obteniéndose la 4-*t*-Butil-*N*-[2-hidroxi-(1*S*)(naftiltiometil)etil]benzamida como un sólido blanco con un rendimiento del 74% después de purificación por columna cromatográfica; P. Fusión: 120ºC; TLC R_f = 0.33 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 7.49 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 155.2, 133.6, 132.6, 131.9, 130.7, 128.7, 127.5, 127.1, 126.7, 125.9, 125.2, 63.3, 51.5, 34.7, 31.6, 30.9; IR (film) 3423, 2961, 2870, 1718, 1640, 1532, 1499, 1463, 1211, 1071, 851, 813, 756 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 416.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 47.38 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 4

3,5,5-Trimethyl-N-[2-hidroxi-(1S)-(naftiltiometil)etil]hexanamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Para la reacción de acilación se emplearon 63 μL (0.33 mmol) de cloruro de 3,5,5-trimetilhexanoilo, obteniéndose la 3,5,5-Trimethyl-*N*-[2-hidroxi-(1*S*)-(naftiltiometil)etil]hexanamida como un aceite incoloro con un rendimiento del 60%; TLC R_f = 0.33 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.43(m. 3H), 6.10 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.71 Hz; 4.39 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.84 (s, 12H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 134.0, 133.1, 132.0, 128.4, 127.8, 127.4, 126.2, 126.0, 62.5, 51.5, 51.0, 46.0, 34.0, 30.5, 29.8, 27.8, 22.3; IR (film) 3298, 2960, 2857, 1648, 1542, 1460, 1368, 1044 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 396.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 45.0 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 5

N-[(1S)-(4-Clorobenciltiometil)-2-hidroxietil]-3-fenilacrilamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empleando (274 μL, 2.08 mmol) del correspondiente 4-clorobencenometanotiol, obteniendo el producto esperado en forma de sólido blanco con un rendimiento del 93%. Para la reacción de acilación se emplearon (39.3 mg, 0.24 mmol) de cloruro de cinamoilo. Después de la correspondiente purificación por columna, se obtuvo la *N*-[(1*S*)-(4-Clorobenciltiometil)-2-hidroxietil]-3-fenilacrilamida como un sólido blanco y con un 80% de rendimiento; P. Fusión 132ºC; TLC R_f = 0.36 (2:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 15.56 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.38 (d, *J* = 15.56 Hz, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.69 (m, 2H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166.1, 142.0, 136.2, 134.1, 132.3, 130.2, 130.0, 129.8, 128.5, 127.6, 120.0, 64.0, 50.3, 36.0, 32.2; IR (film) 3280, 2960, 1652, 1617, 1542, 1490, 1350, 1225, 1091, 977, 839, 762, 729 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 384.9 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 31.90 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 6

4-t-Butil-N-[(1S)-(4-clorobenciltiometil)-2-hidroxietil]benzamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Para la reacción de acilación se emplearon (49 μL, 0.27 mmol) de cloruro de 4-*t*-butilbenzoilo obteniéndose un sólido blanco con un rendimiento del 60% después de purificación por columna cromatográfica; P. fusión: 118ºC; TLC R_f = 0.35 2:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.78 Hz, 2H), 6.63 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.35 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 156.8, 136.3, 132.9, 131.5, 130.0, 128.4, 126.5, 125.8, 64.0, 50.0, 35.9, 35.3, 32.0, 31.5; IR (film) 3308, 2960, 2920, 2875, 1648, 1542, 1460, 1368, 1245, 1066 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 414.9 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 59.29 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 7

3,5,5-Trimetil [(1S)-(4-clorobenciltiometil)-2-hidroxietil]hexanamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 5. Para la reacción de acilación se emplearon 44.3 μL (0.23 mmol) de cloruro de 3,5,5-trimetilhexanoilo, obteniéndose la 3,5,5-Trimetil [(1*S*)-(4-clorobenciltiometil)-2-hidroxietil]hexanamida como un aceite incoloro con un rendimiento del 60%; TLC R_f = 0.35

(2:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (m, 5H), 5.60 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (m+s, 4H), 2.61 (dd, *J* = 6.59 Hz, 2.01 Hz, 2H), 0.97 (d, *J* = 6.40 Hz), 0.84 (s, 12H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 135.3, 132.5, 130.0, 128.4, 64.0, 50.1, 50.0, 46.3, 35.8, 32.0, 31.0, 30.0, 27.5, 24.0; IR (film) 3302, 2961, 2383, 1646, 1536, 1490, 1367, 1088, 1045, 821 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 394.9 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 10.7 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 8

4-tert-butil-N-[(1S)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1. Para la reacción de acilación se emplearon (47 μL, 0.26 mmol) de cloruro de 4-*t*-butilbenzoilo, obteniéndose la 4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida como un aceite incoloro y con un rendimiento del 74% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.33 (4:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.78H, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.78H, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.16 Hz; 4.76 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.28 (m, 14H), 0.86 (t, *J* = 6.59 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 168.0, 155.7, 132.0, 126.4, 125.1, 64.0, 51.1, 34.2, 33.1, 32.5, 31.8, 31.0, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.7, 22.5, 14.0; IR (film) 3298, 2960, 2920, 2857, 1645, 1544, 1038 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 430.7[M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 14.2 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 9

3,5,5-Trimetil[(1S)-deciltiometil-2-hidroxietil)]hexanamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Para la reacción de acilación se emplearon 65.8 μL (0.35 mmol) de cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo, obteniéndose la 3,5,5-Trimetil[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)] hexanamida como un aceite incoloro y con un rendimiento del 70% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.33 (4:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.72 Hz; 5.49 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.22 (m, 14H), 0.98 (d, *J* = 6.41 Hz, 2H), 0.90 (s, 12H), 0.83 (t, *J* = 6.59 Hz); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6, 64.0, 51.2, 46.3, 32.9, 32.4, 31.8, 31.0, 29.9, 29.9, 29.4, 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 27.3, 27.2, 22.6, 22.5, 14.0; IR (film) 3328, 2956, 2875, 1645, 1544, 1460, 1343, 1033, 765 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 430.7[M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 39.1 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 10

[(1S)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Para la reacción de acilación se emplearon (65.8 μL, 0.35 mmol) de cloruro de capriloilo, obteniéndose la [(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida como un aceite incoloro y con un rendimiento del 72% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.32 (4:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.03 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 11.17 Hz; 4.76 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.23 (m, 22H), 0.83 (t, J = 6.59 Hz, 6H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0, 64.0, 50.3. 36.7, 33.0, 32.4, 31.8, 31.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.7, 25.6, 22.6, 22.5, 14.0, 13.9; IR (film) 3301, 2960, 2920, 2857, 1645, 1542, 1463, 1044 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 396.6 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 25.5 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 11

4-tert-Butil-N-[(1S)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando (640 μL, 2.08 mmol) del correspondiente hexadeciltiol, obteniéndose el producto esperado en forma de aceite de color blanco con un rendimiento del 90%. Para la reacción de acilación se emplearon (43 μL, 0.24 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilbenzoilo. Después de la correspondiente purificación por columna, se obtuvo la 4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida como un aceite incoloro y con un 61% de rendimiento; TLC R_f = 0.30 (4:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.42 Hz, 2H), 6.83 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.35 Hz; 5.12H, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.22 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.59 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 155.8, 131.0, 126.3, 125.6, 64.1, 50.3, 34.3, 33.1, 32.4, 31.8, 31.0, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 28.7, 22.6, 14.0; IR (film) 3298, 2960, 2920, 2857, 1648, 1542, 1463, 1044 cm−1; ESI-MS: m/z = 514.8 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 2.20 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 12

N-[(1S)-Hexadeciltiometil-2-hidroxietil)-3-fenilacrilamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11. Para la reacción de acilación se emplearon (38.0 mg, 0.23 mmol) de cloruro de cinamoilo, obteniéndose la *N*-[(1*S*)-Hexadeciltiometil-2-hidroxietil)-3-fenilacrilamida como un aceite incoloro y con un rendimiento del 76% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.32 (4:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J* = 15.74 Hz, 1H), 7.49 (m,

2H), 7.35 (m, 3H), 6.44 (d, *J* = 15.74 Hz, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.98 Hz; 4.76 Hz, 2H), 2.79 (dd, *J* = 12.45 Hz; 6.22 Hz; 2H), 2.56 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.24 (m, 26H), 0.87 (t, *J* = 6.59 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 141.7, 134.8, 129.9, 128.0, 127.8, 120.0, 64.1, 50.3, 33.0, 32.5, 31.7, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.7, 22.6, 14.0; IR (film) 3301, 2920, 2844, 1655, 1635, 1468, 962 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 484.7 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 3.61 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 13

[(1S)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11. Para la reacción de acilación se emplearon (42 μL, 0.24 mmol) de cloruro de capriloilo, obteniéndose la [(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida como un aceite incoloro y con un rendimiento del 76% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.33 (5:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.09 (d, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.98 Hz; 4.76 Hz, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.22 (m, 38H), 0.86 (t, *J* = 6.59H, 6H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0, 64.1, 51.3, 36.2, 33.0, 32.4, 31.8, 31.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 27.9, 27.8, 25.6, 22.5, 22.4, 14.0, 13.9; IR (film) 3328, 2914, 2844, 1635, 1558, 1468, 1044 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 480.8 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 40.1 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 14

4-tert-butil-N-[(2S)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]benzamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 empleando (258 μL, 2.08 mmol) del correspondiente pentanotiol, obteniéndose el producto esperado en forma de aceite de color blanco con un rendimiento del 99%. Para la reacción de acilación se emplearon (46 μL, 0.25 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilbenzoilo. Después de la correspondiente purificación por columna, se obtuvo la 4-*tert*-butil-*N*-[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil) etil]benzamida como un aceite incoloro y con un 60% de rendimiento; TLC R_f = 0.31 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.16 Hz; 4.76 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 13H), 0.84 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl^3$) δ 168.0, 155.7, 131.0, 126.5, 125.4, 64.0, 51.5, 34.3, 33.0, 32.2, 31.0, 30.8, 29.2, 22.1, 13.8; IR (film) 3298, 2960, 2920, 2875, 1645, 1544, 1038, 765 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 360.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 46.7 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 15

[(2S)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida

Este compuesto se sintetiza siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14. Para la reacción de acilación se emplearon (38 μL, 0.22 mmol) de cloruro de capriloilo, obteniéndose la [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida como un aceite incoloro y con un rendimiento del 66% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.36 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.03 (d, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.16 Hz; 4.76 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.32 (m, 14H), 0.83 (t, *J* = 7.14 Hz, 6H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 174.0, 64.2, 50.3, 36.4, 33.4, 32.9, 32.3, 31.5, 30.8, 29.1, 29.0, 28.9, 25.6, 22.5, 22.1, 13.9, 13.8; IR (film) 3301, 2960, 2920, 2857, 2366, 1648, 1542, 1463, 1378, 1044 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 326.6 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 35.2 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 16

N-[1-(4-bencilfenoximetil)-2-hidroxietil]-4-tert-butilbenzamida

A una disolución de tosilato 1 (400 mg, 1.04 mmol) en DMF a 80ºC en atmósfera de argón, se adicionó lentamente, gota a gota, una disolución de 4-bencilfenóxido sódico (575 mg, 3.12 mmol) en DMF. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se dejó agitando a esa misma temperatura durante 3 horas. A continuación se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió una disolución de HCl 1M y se extrajo con éter etílico (3 x 50 mL) lavando la fase orgánica varias veces con agua (3 x 20 mL) y una disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a sequedad. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica obteniéndose un compuesto que se trató con una mezcla de diclorometano/ácido trifluoroacético (20%) en atmósfera de argon. La reacción se dejó agitando 5 minutos a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, el disolvente se eliminó a sequedad, obteniéndose el correspondiente trifluoroacetato. Este compuesto se disolvió en 15 mL de tetrahidrofurano, bajo atmósfera de argón y se trató con una disolución de AcONa al 50% hasta llegar a pH básico. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC y se adicionaron gota a gota 215 mg (1.1 mmol) de cloruro de terc-butilbenzoilo. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitando durante 3 horas. Pasado este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se suspendió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución de NaOH 2M (3 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a sequedad. El crudo se purificó por columna cromatográfica obteniéndose la *N*-[1-(4-bencilfenoximetil)-2-hidroxietil]-4-*tert*-butilbenzamida como un sólido blanco y con un rendimiento del 62%; TLC R_f = 0.33 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc);

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.30-7.09 (m, 6H), 6.88 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.48 (m 2H), 4.22 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 11.3 Hz, 4.42 Hz, 1H), 3.92 (s + m, 3H), 1.33 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9, 156.2, 141.0, 134.0, 130.0, 129.0, 128.0, 126.0, 114.3, 67.8, 63.2, 53.8, 51.2, 40.5, 31.0; IR (film) 3167, 2961, 2929, 2856, 1645, 1544, 1512, 1239, 1046 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 440.23 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = -2.99 [c = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 17

N-[1-(4-bencilfenoximetil)-2-hidroxietil]-2-(4-clorofenil)-3-metilbutiramida

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, a partir del tosilato 1 (400 mg, 1.04 mmol), 4-bencilfenóxido sódico (575 mg, 3.12 mmol) y 675 mg (3.13 mmol) de cloruro de 3-metil-2-fenilbutirilo se obtuvo la *N*-[1-(4-bencilfenoximetil)-2-hidroxietil]-2-(4-clorofenil)-3-metilbutiramida. Como un sólido blanco y con un rendimiento del 65% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.27 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (m, 9H), 7.07 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 6.23 (d, 1H), 4.24 (m 1H), 4.05 (dd, J = 9.67 Hz, 4.06 Hz, 1H), 3.95 (m + s, 4H), 3.78 (dd, J = 11.25 Hz, 4.54 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 10.26 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.48 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 6.48 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 173.9, 156.8, 137.8, 133.2, 130.2, 129.7, 129.0, 128.8, 128.7, 115.0, 67.9, 63.5, 61.5, 51.0, 41.2, 32.7, 22.2, 21.2; IR (film) 3283, 2963, 2927, 2878, 1654, 1543, 1511, 1471, 1373, 1249, 1177, 1046 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 474.9 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = -53.2 [c = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 18

N-[1-(3-cloro-4-metilfenoximetil)-2-hidroxi-ethyl]-4-tert-butilbenzamida

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo ¿?, a partir del tosilato 1 (400 mg, 1.04 mmol), 3-cloro-4-metilfenóxido sódico (443 mg, 3.12 mmol) y 215 mg (1.1 mmol) de cloruro de terc-butilbenzoilo se obtuvo la *N*-[1-(3-cloro-4-metilfenoximetil)-2-hidroxi-ethyl]-4-*tert*-butilbenzamida como un sólido blanco y con un rendimiento del 66% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.29 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.82 (m + d, 2H), 6.72 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.02 (dd, J = 11.19 Hz, 4.26 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.19 Hz, 4.72 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 167.8, 156.6, 155.3, 137.2, 131.1, 129.7, 126.7, 125.5, 117.0, 113.1, 67.3, 62.5, 50.6, 34.8, 31.1, 20.3; IR (film) 3303, 2958, 2926, 2333, 1637, 1543, 1479, 1240, 1169, 1037 1471 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 398.9 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = - 10.8 [c = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 19

N-[2-hidroxi-1-(4-propilfenoximetil)etil]-4-tert-butilbenzamida

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 16, a partir del tosilato 1 (400 mg, 1.04 mmol), 4-propilfenóxido sódico (424 mg, 3.12 mmol) y 215 mg (1.1 mmol) de cloruro de terc-butilbenzoilo se obtuvo la *N*-[2-hidroxi-1-(4-propilfenoximetil)etil]-4-*tert*-butilbenzamida como un sólido blanco y con un rendimiento del 99% después de purificación por columna cromatográfica; TLC R_f = 0.33 (3:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.36 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.46 Hz, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.05 (dd, J = 11.26 Hz, 4.40 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 11.26 Hz, 4.71 Hz, 1H), 2.52 (t, J = 7.40 Hz, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.92 (t, J = 7.30 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 156.7, 155.5, 136.1, 131.5, 129.7, 127.4, 125.9, 114.5, 67.8, 63.4, 51.5, 37.3, 35.3, 31.5, 25.1, 14.1; IR (film) 3353, 2963, 2924, 2867, 1639, 1541, 1508, 1463, 1237, 1043, 849 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 392.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = - 14.1 [c = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 20

N-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(2-naftiltiometil)etil]carbamato de terc-butilo

A una disolución del tosilato 1 (400 mg, 1.04 mmol) en dimetilformamida (5 mL) a 60ºC se adicionaron 333 mg (2.08 mmol) de 2-naftotioato sódico en DMF (5 mL). La reacción se llevó a cabo en atmósfera de argón durante una hora a 40ºC. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 60ºC. Pasado este tiempo, se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió una disolución de HCl 1M. Se añadió a la mezcla de reacción éter y se extrajo lavando la fase orgánica varias veces con agua (3 x 20 mL) y una disolución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a sequedad. El crudo resultante se purificó por columna cromatográfica obteniéndose el correspondiente tioéter. La desprotección del grupo acetónido se llevó a cabo empleando ácido *p*-toluensulfónico (120 mg, 0.63 mmol) en MeOH y en atmósfera de argón. Después de 2 horas, el disolvente se eliminó a sequedad y el crudo de reacción se purificó por filtración a través de gel de sílice, obteniéndose el alcohol correspondiente. La reacción de fosforilación se llevó a cabo disolviendo el alcohol y clorofosfato de dimetilo (180 mg, 1.25 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó *N*-metilimidazol (145 mg, 1.77 mmol), dejando la reacción en agitación durante 24 horas. Pasado el tiempo, la fase orgánica se lavó con cloruro amónico saturado (3 x 30 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, eliminado el disolvente a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el *N*-[2-

(dimetoxifosforiloxi)-1-(2-naftiltiometil)etil]carbamato de *terc*-butilo (85% rendimiento); p.fusión 91ºC; TLC R_f = 0.30 (1:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 5.18 (d ancho, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 13.8 Hz, 7.93 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0, 133.6, 132.4, 131.8, 128.6, 127.5, 127.3, 127.1, 126.5, 125.7, 79.8, 67.3, 67.2, 54.4, 54.3, 49.9, 49.8, 34.0, 28.2; IR (film) 2750, 1709, 1575, 1463, 1232, 1050 cm-^{1}; ESI-MS: m/z = 464.1 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 22.0 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 21

N-[1-(4-clorobenciltiometil)-2-(dimetoxifosforiloxi)etil]carbamato de terc-butilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 20, a partir de 400 mg (1.04 mmol) del tosilato 1, 332 mg (2.1 mmol) de 4-clorofenilmetanotiol y 180 mg (1.25 mmol) de clorofosfato de dimetilo, se obtuvo el *N*-[1-(4-clorobenciltiometil)-2-(dimetoxifosforiloxi)etil]carbamato de *terc*-butilo con un 83% de rendimiento. TLC R_f = 0.30 (1:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (m, 5H), 5.06 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 155.0, 136.3, 132.7, 130.2, 128.5, 79.7, 67.5, 67.4, 54.4, 54.3, 49.6, 49.5, 35.4, 31.8, 28.2; IR (film) 2741, 1711, 1571, 1467, 1230, 1048, 959 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 462.8 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = + 22.9 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 22

N-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(hexadeciltiometil)etil]carbamato de terc-butilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 20, a partir de 400 mg (1.04 mmol) del tosilato 1, 542 mg (2.1 mmol) de hexadecanotiol y 180 mg (1.25 mmol) de clorofosfato de dimetilo, se obtuvo el *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(hexadeciltiometil)etil]carbamato de *terc*-butilo con un 81% de rendimiento. TLC R_f = 0.35 (1:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.08 (d ancho, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.23 (m, 28H), 0.85 (t, *J* = 6.10 Hz); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4, 79.6, 67.4, 67.3, 54.4, 54.3, 49.9, 49.8, 32.8, 32.6, 31.8, 29.5, 29.5, 29.5, 29.5 29.4, 29.4, 29.4, 29.2, 29.1, 28.6, 28.2, 22.5, 14.0; IR (film) IR (film) 2751, 1715, 1571, 1367, 12280, 1045 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 562.7 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = +14.2 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 23

N-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-metoxietilfenoximetil)etil]carbamato de terc-butilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 20, a partir de 400 mg (1.04 mmol) del tosilato 1, 319 mg (2.1 mmol) de 4-metoxietilfenol y 180 mg (1.25 mmol) de clorofosfato de dimetilo, se obtuvo el *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-metoxietilfenoximetil)etil]carbamato de *terc*-butilo con un 86% de rendimiento. TLC R_f = 0.31 (1:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.45 Hz, 2H), 5.18 (d ancho, 1H), 4.27-4.00 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (t, *J* = 7.02 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.79 (t, *J* = 7.02 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 156.7, 155.2, 131.8, 129.7, 114.3, 79.8, 73.6, 65.8, 65.7, 65.6, 58.5, 54.3, 54.2, 49.5, 35.1, 28.2; IR (film) 1709, 1611, 1510, 1460, 1392, 1364, 1273, 1238, 1170, 1115, 1037 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 456.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = -59.7 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 24

N-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-metoxietilfenoximetil)etil]carbamato de terc-butilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 20, a partir de 400 mg (1.04 mmol) del tosilato 1, 285 mg (2.1 mmol) de 4-propilfenol y 180 mg (1.25 mmol) de clorofosfato de dimetilo, se obtuvo el *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-metoxietilfenoximetil)etil]carbamato de *terc*-butilo con un 90% de rendimiento. TLC R_f = 0.33 (1:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.46 Hz, 2H), 5.16 (d ancho, 1H), 4.28-4.07 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 7.41 Hz, 2H), 1.57 (sx, *J* = 7.41 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.91 (t, *J* = 7.41 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 156.3, 155.3, 135.5, 129.8, 114.4, 80.3, 65.8, 65.7, 65.6, 54.3, 54.2, 49.5, 49.4, 37.0, 28.2, 24.6, 13.6; IR (film) 2956, 2935, 1709, 1611, 1509, 1463, 1390, 1239, 1175, 1042, 845 cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 440.4 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = -46.4 [*c* = 1.0, cloroformo].

Ejemplo 25

N-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-bencilfenoximetil)etil]carbamato de tert-butilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 20, a partir de 400 mg (1.04 mmol) del tosilato 1, 386 mg (2.1 mmol) de 4-bencilfenol y 180 mg (1.25 mmol) de clorofosfato de dimetilo, se obtuvo el *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-bencilfenoximetil)etil]carbamato de *tert*-butilo con un 87% de rendimiento.; TLC R_f = 0.31 (1:1 *n*-Hexano/EtOAc); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 5.18 (d ancho, 1H), 4.18 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); ^{13}C NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 156.5, 155.1, 141.5, 134.2, 129.8, 128.6, 128.3, 125.9, 114.3, 79.8, 65.8, 65.7, 65.6, 54.3, 54.2, 49.5, 49.4, 40.9, 28.2;

IR 2957, 2354, 1714, 1608, 1510, 1365, 1240, 1041 (film) cm^{-1}; ESI-MS: m/z = 488.5 [M^+ + 23]; $[\alpha]_D$ = - 63.9 [*c* = 0.5, cloroformo].

Ejemplo 26

Monofosfato de 3-(4-clorobenciltio)-2-propionamidopropilo

Una disolución de 100 mg (0.23 mmol) de *N*-[1-(4-clorobenciltiometil)-2-(dimetoxifosforiloxi)etil]carbamato de *terc*-butilo en diclorometano (5 mL) se trató a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, con una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano al 20%. Tras 5 minutos de reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida. Sobre el residuo resultante, disuelto en diclorometano (5 mL), se adicionó gota a gota una disolución de 30 μL (32 mg, 0.34 mmol) de cloruro de propionilo seguida de la adición de 200 μL (196 mg, 2.48 mmol) de piridina. Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, la fase orgánica se lavó con una disolución de HCl 1M, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en diclorometano, se trató con Amberlite A-21 (20 eq) y la mezcla se mantuvo en agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 3 horas. Seguidamente, se separó la resina por filtración y se lavó con 3 x 10 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se juntaron y se evaporaron para dar un residuo que, tras purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, condujo al fosfato de 3-(4-clorobenciltio)-2-propionamidopropilo y dimetilo. La hidrólisis de diéster metílico se llevó a cabo por tratamiento con una disolución de bromuro de trimetilsililo (105 mg, 0.70 mmol) en acetonitrilo (2 mL) a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Después de tres horas de reacción, el disolvente se eliminó presión reducida y el residuo resultante se trató con una disolución de MeOH en agua al 95%. Tras 1 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó obteniéndose 66 mg (75% de rendimiento) de monofosfato de 3-(4-clorobenciltio)-2-propionamidopropilo. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.38 (m, 5H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (c, *J* = 7.32 Hz, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz, MeOD) δ 175.3, 138.7, 137.9, 131.7, 129.7, 51.0, 36.1, 32.6, 30.0, 27.8, 20.0; ESI-MS: m/z = 390.8 [M^+ + 23].

Ejemplo 27

Monofosfato de 3-(2-naftiltio)-2-(3,5,5-trimetilhexanamidopropilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 26, a partir de 85 mg (0.19 mmol) de *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(hexadeciltiometil)etil]carbamato de *terc*-butilo y 48 μL (0.25 mmol) de cloruro de 3,5,5-trimetilhexanoilo se obtuvieron 62 mg (70% de rendimiento) de monofosfato de 3-(2-naftiltio)-2-(3,5,5-trimetilhexanamidopropilo. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.05 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 4.40 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 0.93 (s, 12H); ^{13}C NMR (300 MHz, MeOD) δ 174.4, 133.8, 133.0, 130.2, 128.2, 128.0, 126.2, 126.0, 53.2, 51.2, 42.1, 36.3, 32.0, 25.6, 22.4, 29.7, 19.7; ESI-MS: m/z = 574.8 [M^+ + 23].

Ejemplo 28

Monofosfato de 2-amino-3-deciltiopropilo

A una disolución de 100 mg (0.22 mmol) de *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(hexadeciltiometil)etil]carbamato de *terc*-butilo en 5 mL de acetonitrilo se añadieron, gota a gota, 336 mg (2.2 mmol) de bromuro de trimetilsililo. La rección se mantuvo en agitación durante tres horas. Pasado este tiempo, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trató con una disolución acuosa de MeOH al 95%, mantenido la agitación durante una hora más. Tras eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvieron 50 mg (70% rendimiento) de monofosfato de 2-amino-3-deciltiopropilo. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) 6 4.20 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.35 (m, 14H), 0.94 (t, *J* = 7.23 Hz, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz, MeOD) δ 73.5, 52.7, 37.5, 34.0, 32.3, 32.3, 30.0, 29.6, 29,6 29.2, 29.2, 23.5, 14.0; ESI-MS: m/z = 350.4 [M^+ + 23].

Ejemplo 29

Monofosfato de 2-amino-3-(4-bencilfenoxi)propilo

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 28, a partir de 90 mg (0.19 mmol) de *N*-[2-(dimetoxifosforiloxi)-1-(4-bencilfenoximetil)etil]carbamato de *tert*-butilo y 290 mg (1.9 mmol) de bromuro de trimetilsililo se obtuvieron 48 mg (75% de rendimiento) de monofosfato de 2-amino-3-(4-bencilfenoxi)propilo. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 6.94 (m, 2H), 4.24 (m, 4H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), ^{13}C NMR (300 MHz, MeOD) δ 156.3, 143.0, 134.6, 129.0, 128.6, 114.7, 76.9, 70.3, 51.8; ESI-MS: m/z = 336.1 [M^+ - 1].

Ejemplo 30

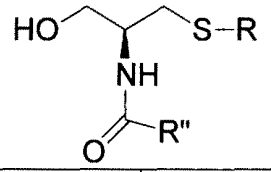
Actividad de los compuestos sobre las ceramidasas

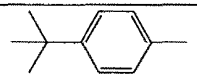
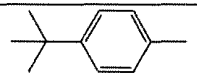
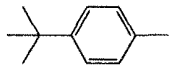
La actividad inhibidora de la ceramidasa ácida de los compuestos que se reivindican en esta patente se ensaya sobre lisosomas de hígado de rata, preparados según se describe en Spence *et al*., Biochem. Cell Biol. 1986, 64, 400. La actividad enzimática se determina siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Al inhibidor, a una concentración de 40 μM, por ejemplo, se añaden 4 nmoles de *N*-(12-(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo)dodecyl)esfingosina, que se emplea como sustrato, y la mezcla se disuelve en 3 μL de etanol. El volumen se completa hasta 60 μL con disolución amortiguadora de acetato sódico 50 mM a pH 4,5 que contiene EDTA 1 mM y un 0.25% (p/v) de Tritón X-100. Sobre esta disolución se añaden 0,5 mg (40 μL) de la preparación enzimática. La suspensión se incuba a 37ºC durante 3 horas y se continua tal como se describe en el Ejemplo 30, midiendo las cantidades de ácido 12(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo) dodecanoico formado por HPLC.

Como se observa en la Tabla, la fluorescencia del ácido formado en las incubaciones de la preparación enzimática con los compuestos 4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-butil-*N*-[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]benzamida, y [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida es menor que la del ácido formado en la preparación control, lo cual indica que los compuestos son inhibidores de la hidrólisis de la de N-(12-(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo)dodecyl) esfingosina empleada como sustrato. Como se indica en la Tabla I, los compuestos activos presentan en común un sustituyente en el carbonil amídico que es lineal o bien un grupo 4-*tert*-butilfenil y un sustituyente del tioeter del tipo alquilo lineal.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1.- Efecto inhibidor de la ceramidasa ácida.



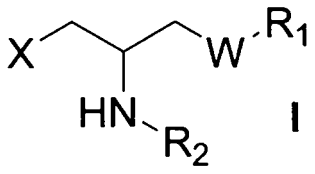
	R	R″	FLUORESCENCIA[#]	Inhibición (%)	*t test**
4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida.	$(CH_2)_9CH_3$		*31067 ± 1051*	14	0,0478
[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida.	$(CH_2)_9CH_3$	$(CH_2)_6CH_3$	*27111 ± 4745*	25	0,0502
4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida.	$(CH_2)_{15}CH_3$		*27025 ± 2570*	25	0,0153
[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida.	$(CH_2)_{15}CH_3$	$(CH_2)_6CH_3$	*29297 ± 1056*	18	0,0183
4-*tert*-butil-*N*- [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]benzamida.	$(CH_2)_4CH_3$		*28078 ± 4097*	22	0,0518
[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida.	$(CH_2)_4CH_3$	$(CH_2)_6CH_3$	*25899 ± 831*	28	0,0040
control			*35923 ± 2790*		

Los ensayos se efectúan por incubación con lisosomas del inhibidor (25 µM) y el sustrato enzimático (*N*-(12-(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo)dodecyl)esfingosina) (25 µM). Las cantidades de ácido 12(4-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazolo) dodecanoico formado se miden por HPLC, después de proceder tal como se indica en el Ejemplo 30.

[#]media±desv. est. (n=3); *2 colas, datos no apareados.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto útil para el tratamiento de enfermedades provocadas por una alteración de la enzima ceramidasa **caracterizado** porque es un inhibidor de la enzima ceramidasa derivado de 2-aminopropano de fórmula general I, de sus estereoisómeros y las mezclas de los mismos, los solvatos y sales de adición farmacéuticamente aceptables de todos ellos,



donde,

W es -O-, -S-, -S (=O)-, -S $(=O)_2$-

X se selecciona entre el grupo formado por:

i. OH,

ii. un grupo -OP (=O)- $(OR^3)_2$ donde R^3 puede ser o no igual y corresponde a H, CH_3 o CH_2CH_3

iii. un grupo $-CH_2P(=O)-(OR^3)_2$ donde R^3 puede ser o no igual y corresponde a H, CH_3 o CH_2CH_3

R^1 puede ser cualquier radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en cualquier posición, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener sustituyentes en cualquier posición.

R^2 se selecciona entre el grupo formado por:

i. H,

ii. un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

iii. un grupo $-(C=X)-Y-R^5$ o un grupo $-(C=X)_n-R^5$ donde n es igual a 0 ó 1; X puede ser O, S ó N; Y puede ser O, S, NH, -CHOH ó -CHZ, siendo Z cualquier halógeno y R^5 puede ser:

iii.i H,

iii.ii un radical alquilo, alquenilo o alquinilo, lineal, ramificado o cíclico, o cualquier radical arilo, que pueden presentar o no heteroátomos y contener o no sustituyentes en una o más de sus posiciones, o cualquier heterociclo, que a su vez puede contener o no sustituyentes en cualquier posición.

2. Compuesto según la reivindicación 1 **caracterizado** porque es un compuesto perteneciente al siguiente grupo: 4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-butil-*N*-[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]benzamida, y [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida.

3. Procedimiento de síntesis del compuesto según las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizado** porque comprende las siguientes etapas (ver Figura 1):

a) una etapa de sustitución nucleófila entre el tosilato 1 y los correspondientes tioles (de fórmula general 2a) o alcoholes (de fórmula general 2b),

b) una etapa de desprotección del grupo amino de los compuestos resultantes (de fórmula general 3a-b) de la etapa a) para obtener los correspondientes trifluoroacetatos, de fórmula general 4a-b,

c) una etapa de acilación de los compuestos obtenidos en la etapa B con los correspondientes cloruros de ácido proporciona los análogos de ceramida de fórmula general 6a-b,

d) a de los tosilatos 3a-b pueden obtenerse los alcoholes 5a-b por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico,

e) la reacción de los alcoholes 5a-b con clorofosfato de dimetilo conduce a los fosfatos de alquilo 8a-b,

f) la reacción de los fosfatos de alquilo 8a-b con bromuro de trimetilsililo proporciona los monofosfatos 9a-b,

g) alternativamente, el tratamiento de los fosfatos de alquilo 8a-b conduce a los N-acil monofosfatos 7a-b por aplicación de la siguiente secuencia sintética:

   a. Tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano,

   b. Reacción con los correspondientes cloruros de ácido en piridina,

   c. Tratamiento con bromuro de trimetil sililo en acetonitrilo, y

   d. Tratamiento con una mezcla de metanol y agua.

h) los fosfonatos 10a-b se obtienen a partir de los alcoholes 5a-b mediante una secuencia de homologación de cadena y funcionalización posterior que comprende las siguientes etapas:

   a) oxidación del grupo hidroxilo a aldehído mediante oxidación de Swern (cloruro de oxalilo, Et_3N, Me_2S,

   b) reacción con el bromuro de metil trifenil fosfonio en medio básico,

   c) reacción de hidroboración con diborano, seguida de oxidación con peróxido de hidrógeno,

   d) tratamiento con PBr_3 en piridina, y

   e) reacción con fosfito de trimetilo en presencia de yoduro sódico.

4. Uso del compuesto según las reivindicaciones 1 y 2 para la fabricación de una composición farmacéutica inhibidora de la enzima ceramidasa útil para el tratamiento de enfermedades humanas.

5. Composición farmacéutica inhibidora de la actividad de la enzima ceramidasa **caracterizada** porque comprende un compuesto inhibidor según las reivindicaciones 1 y 2 en cantidad terapéuticamente efectiva junto con, opcionalmente, uno o más adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 **caracterizada** porque el compuesto inhibidor de la enzima ceramidasa pertenece al siguiente grupo: 4-*tert*-butil-*N*-[(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-deciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-Butil-*N*-[(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil]benzamida, [(1*S*)-hexadeciltiometil-2-hidroxietil)octanamida, 4-*tert*-butil-*N*-[(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]benzamida, y [(2*S*)-hidroxi-1-(pentiltiometil)etil]octanamida.

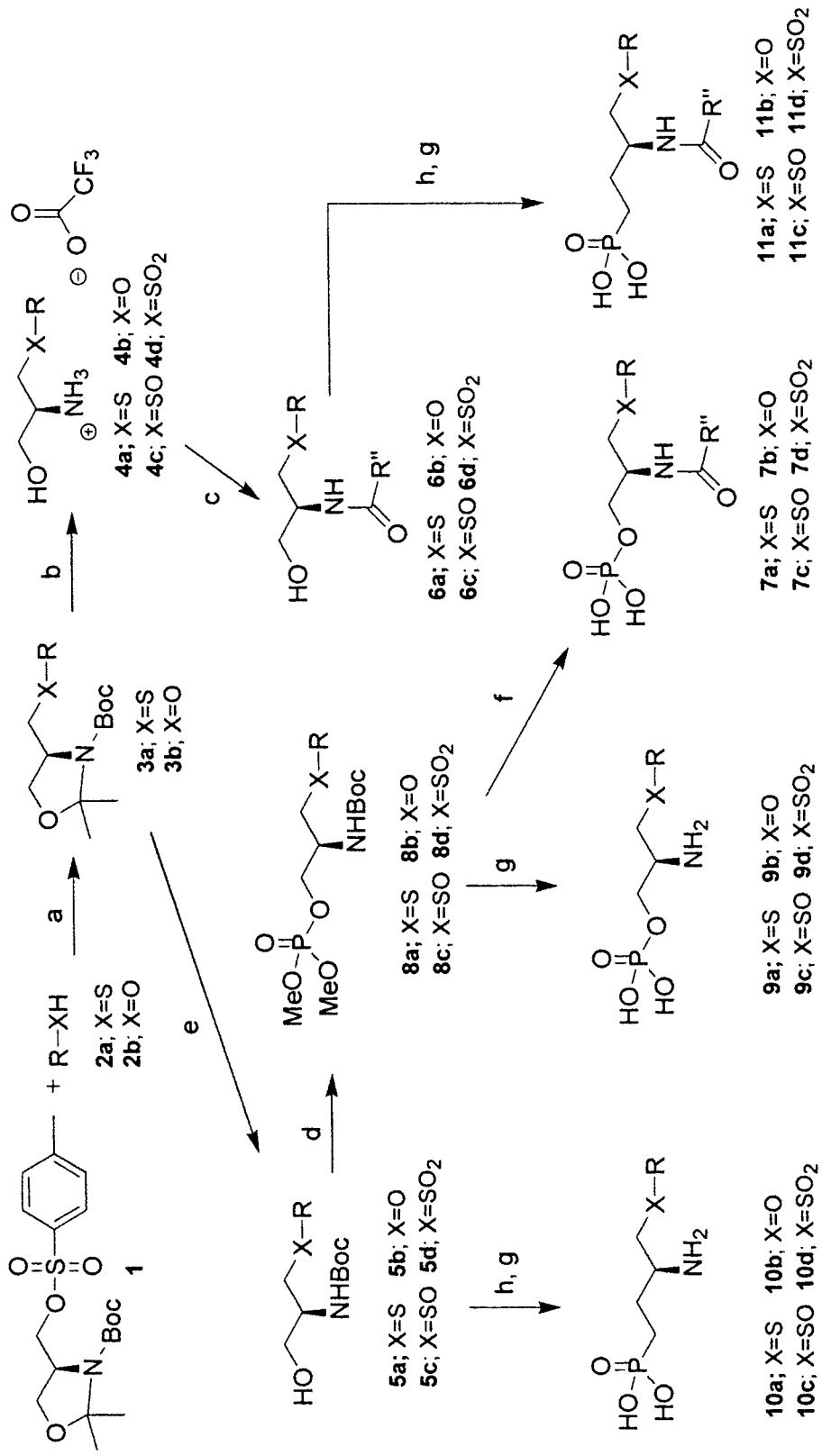


Figura 1

Esquema sintético

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 273 560

(21) Nº de solicitud: 200500435

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **25.02.2005**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** ***C07C 323/40*** (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	US 20055043534 A1 (BIELAWSKA et al.) 24.02.2005, todo el documento.	1-6
A	WO 9108737 A2 (FISONS, PLC) 27.06.1991, todo el documento.	1-6

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
02.04.2007	H. Aylagas Cancio	1/1