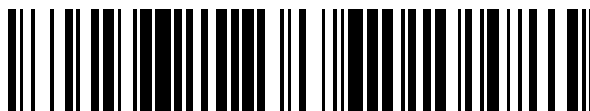


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 759**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01) **C07D 209/10** (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01) **C07D 209/08** (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 249/18 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 209/86 (2006.01)

C07D 209/80 (2006.01)

C07D 209/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03736701 .8**

96 Fecha de presentación: **23.05.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1509518**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

54 Título: **Agentes moduladores de receptores de calcio**

30 Prioridad:
23.05.2002 US 383270 P
22.05.2003 US 444945

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
AMGEN, INC.
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:
KELLY, Michael, G.;
XU, Shimin;
XI, Ning;
TOWNSEND, Robert;
SEMIN, David, J.;
GHIRON, Chiara y
COUTLER, Thomas

74 Agente/Representante:
Miltenyi, Peter

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 378 759 T3

DESCRIPCIÓN

Agentes moduladores de receptores de calcio.

Antecedentes de la invención

La concentración de ión calcio extracelular está implicada en una variedad de procesos biológicos, tales como coagulación sanguínea, excitabilidad de nervios y músculos y formación de hueso (Cell Calcium 11:319, 1990). Los receptores de ión calcio, que están presentes en las membranas de diversas células en el organismo, tales como células renales y paratiroides (Nature 366:574, 1993; J. Bone Miner. Res. 9, suple. 1, s282, 1994; J. Bone Miner. Res. 9, suple. 1, s409, 1994; Endocrinology 136:5202, 1995), son importantes para la regulación de la concentración de ión calcio extracelular. Por ejemplo, la concentración de ión calcio extracelular regula la resorción ósea por osteoclastos (Bioscience Reports 10:493, 1990), la secreción de hormona paratiroidea (PTH) a partir de células paratiroides y la secreción de calcitonina a partir de células C (Cell Calcium 11:323, 1990). La hormona paratiroidea (PTH) es un importante factor en la regulación de la concentración de ión calcio extracelular. La secreción de PTH aumenta la concentración de ión calcio extracelular actuando sobre diversas células, tales como células renales y óseas, y la concentración de ión calcio extracelular inhibe de manera recíproca la secreción de PTH actuando sobre células paratiroides.

Se han dado a conocer varias clases de compuestos calcimiméticos para regular la concentración de ión calcio extracelular, particularmente para reducir o inhibir la secreción de PTH. Por ejemplo, los documentos EP 933354; WO 0021910, WO 96/12697; WO 95/11221; WO 94/18959; WO 93/04373; Endocrinology 128:3047, 1991; Biochem. Biophys. Res. commun. 167:807, 1990; J. Bone Miner. Res. 5:581, 1990; y Nemeth *et al.*, "Calcium-binding Proteins in Health and Disease", Academix Press, Inc., págs. 33-35 (1987) dan a conocer diversos agentes que interaccionan con receptores de calcio.

Dauban *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Let. 10:2001-4, 2000, dan a conocer diversos compuestos de N1-arilsulfonil-N2-(1-aril)etil-3-fenilpropano-1,2-diamina como calcimiméticos que actúan sobre el receptor que detecta calcio.

El documento WO 9741049 se refiere a compuestos activos sobre receptores de ión calcio. Estos compuestos pueden comprender grupos arilo heterocíclicos, ninguno de los cuales es indol.

Sumario de la invención

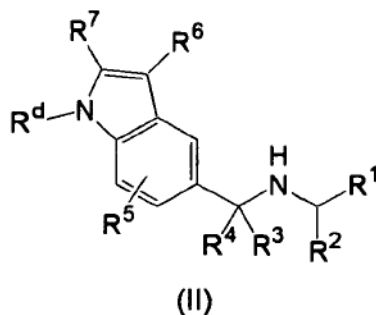
La presente invención se refiere a compuestos calcimiméticos seleccionados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención reducen o inhiben ventajosamente la secreción de PTH. Por tanto, esta invención también abarca composiciones farmacéuticas, 2^{os} usos médicos dirigidos al tratamiento o la profilaxis de enfermedades asociadas con trastornos óseos, tales como osteoporosis, o asociadas con secreción excesiva de PTH, tales como hiperparatiroidismo. La invención objeto también se refiere a procedimientos para preparar tales compuestos.

Lo anterior resume simplemente ciertos aspectos de la invención y no pretende, ni debe interpretarse, como limitativo de la invención de ningún modo.

Descripción detallada

La invención proporciona compuestos de fórmula (II), tal como se expone en las realizaciones 1-18 y 24 a continuación. Otras realizaciones son las realizaciones 19-23 a continuación.

1. Compuesto o sal que tiene la estructura de fórmula (II):

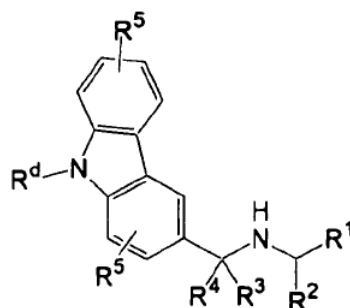


en la que:

R¹ es R^b;

R² es alquilo C₁₋₈ o haloalquilo C₁₋₄;

- R^3 es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} ;
- R^4 es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} ;
- R^5 es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , $-NR^aR^d$ o $NR^dC(=O)R^d$;
- 5 R^6 es R^d , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)R^c$, -O-alquilo C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, ciano, nitro, $-NR^aS(=O)_mR^c$ o $-S(=O)_mNR^aR^a$;
- 10 R^7 es R^d , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)R^c$, -O-alquilo C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, ciano, nitro, $-NR^aS(=O)_mR^c$ o $-S(=O)_mNR^aR^a$; o R^6 y R^7 forman juntos un puente saturado o insaturado de 3 a 6 átomos que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de S y O, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de R^5 ; en el que cuando R^6 y R^7 forman un puente benzo, entonces el puente benzo puede estar adicionalmente sustituido con un puente de 3 ó 4 átomos que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de N y O, en el que el puente está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} ;
- R^a es, independientemente, en cada caso, H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} ;
- 15 R^b es, independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo, naftilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el fenilo, bencilo o heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro;
- R^c es, independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo;
- 20 R^d es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, naftilo y heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro, R^b , $-C(=O)R^c$, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$ y $-S(=O)_mNR^aR^a$; y
- 25 m es 1 ó 2.
2. Compuesto o sal según 1, en el que R^1 es fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
- 30 3. Compuesto o sal según 1, en el que R^1 es bencilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
4. Compuesto o sal según 1, en el que R^1 es naftilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
- 35 5. Compuesto o sal según 1, en el que R^1 es un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el heterociclo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
6. Compuesto o sal según 1, en el que R^3 y R^4 son H.
7. Compuesto o sal según 1, en el que R^5 es H.
8. Compuesto o sal según 1, en el que R^6 es H.
- 40 9. Compuesto o sal según 1, en el que R^7 es H.
10. Compuesto o sal según 1, que tiene la estructura:



en la que:

R^1 es R^b ;

R^2 es alquilo C_{1-8} o haloalquilo C_{1-4} ;

5 R^3 es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} ;

R^4 es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} ;

R^5 es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , $-NR^aR^d$ o $NR^dC(=O)R^d$;

R^a es, independientemente, en cada caso, H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} ,

10 R^b es, independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo, naftilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el fenilo, bencilo o heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro;

R^c es, independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo;

15 R^d es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, naftilo y heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro, R^b , $-C(=O)R^c$, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$ y $-S(=O)_mNR^aR^a$; y

20 m es 1 ó 2.

11. Compuesto o sal según 1 ó 10, en el que R^1 es fenilo sustituido con 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.

25 12. Compuesto o sal según 1 ó 10, en el que R^1 es bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.

13. Compuesto o sal según 1 ó 10, en el que R^1 es naftilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.

30 14. Compuesto o sal según 1 ó 10, en el que R^1 es un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el heterociclo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.

15. Compuesto o sal según 1 ó 10, en el que uno de R^3 o R^4 es haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} .

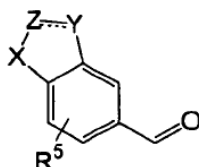
16. Compuesto o sal según 1 ó 10, en el que R^5 es, independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , $-NR^aR^d$ o $NR^dC(=O)R^d$.

35 17. Compuesto o sal según 1, en el que R^6 no es H.

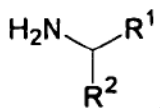
18. Compuesto o sal según 1, en el que R^7 no es H.

19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20. Uso de un compuesto según cualquiera de 1-18 como medicamento.
21. Uso de un compuesto según cualquiera de 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con trastornos óseos o asociadas con secreción excesiva de PTH.
22. Uso de un compuesto según cualquiera de 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis o hiperparatiroidismo.
23. Procedimiento para preparar un compuesto según 1 que comprende la etapa de: hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura



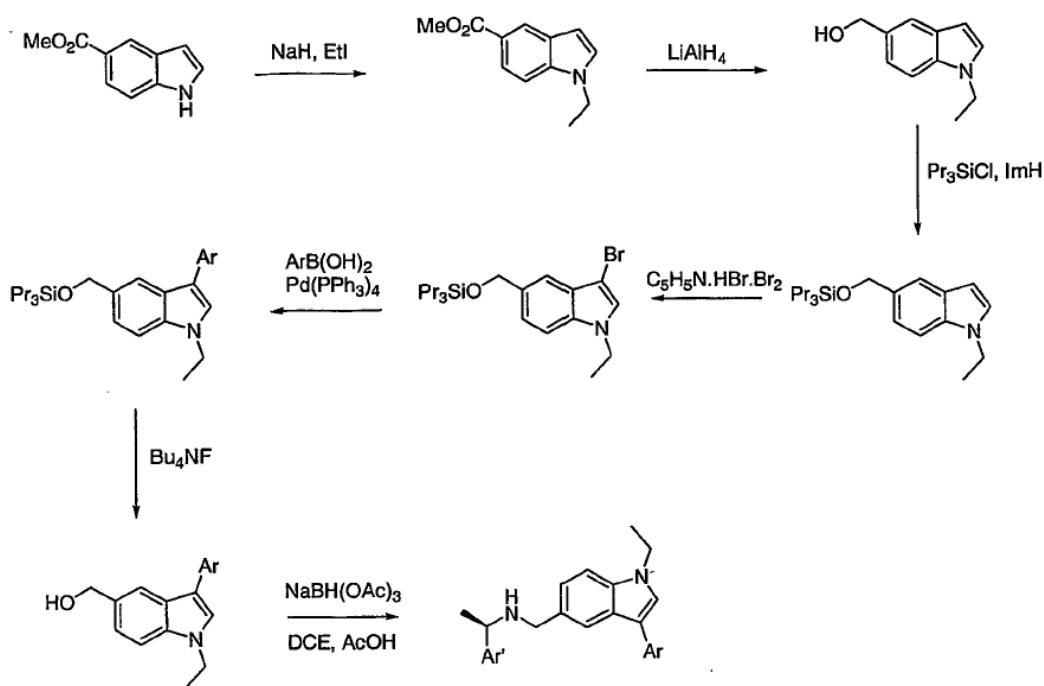
siendo X, Y y Z, $-NR^d$, $=CR^6$ - y $-CR^7$ -, respectivamente, y definiéndose R^5 como en 1 con una amina que tiene la estructura



24. Compuesto según 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(1-etil-5-indolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((1-etilciclopent[b]indol-5-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-((1-etilindol-5-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-5,6,-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((1-naftil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[4,3-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina,
- (1R)-N-(1H-indol-5-ilmetil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,

- (1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)-metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 5 (1R)-N-((1-etil-3-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
 10 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 15 (1R)-N-((3-(3-clorofenil)-1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((3-(3-clorofenil)-1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(4-trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 20 (1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
 (1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
 25 (1R)-1-fenil-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina,
 (1R)-1-(1-naftalenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina,
 (1R)-1-(3-(metiloxi)fenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina,
 (1R)-N-((1-etil-3-(1,3-oxazol-5-il)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina, y
 (1R)-N-((1-etil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina.

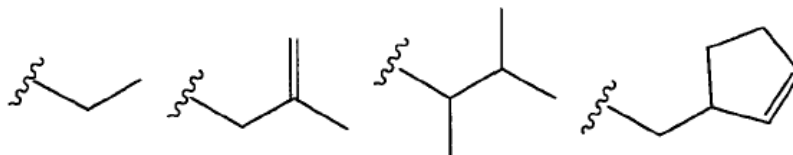
30 Los compuestos también pueden sintetizarse tal como sigue:



En el esquema de reacción anterior, C₅H₅N.HBr.Br₂ es perbromuro de bromhidrato de piridinio; ImH es imidazol; y DCE es 1,2-dicloroetano.

5 A menos que se especifique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a términos que se encuentran en la memoria descriptiva y las reivindicaciones:

10 “Alquilo” y el prefijo “alq” se refieren a grupos alquilo o sustituyentes en los que los átomos de carbono están en una relación ramificada, cíclica o lineal o cualquier combinación de las tres. “Alquilo C_{V-W}” significa un grupo alquilo que comprende desde V hasta W átomos de carbono. Los grupos alquilo descritos en esta sección contienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario y también pueden contener un doble o triple enlace. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

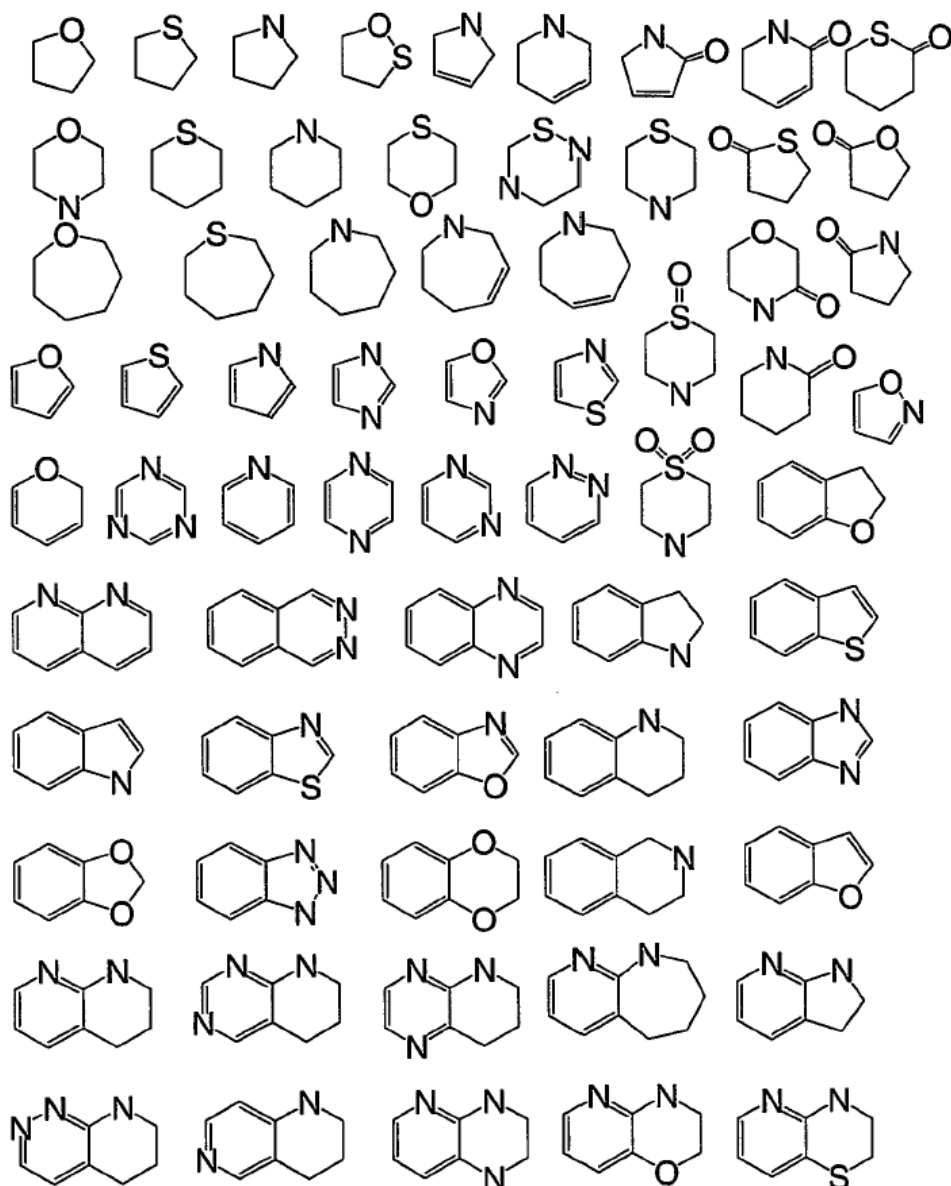


“Arido” significa un anillo o sistema de anillos aromáticos carbocíclicos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, antraceno, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo y similares.

“Halógeno” significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br y I.

15 “Haloalquilo”, “haloalq-” y “haloalquilo C_{V-W}” significa un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que cualquier número (al menos uno) de los átomos de hidrógeno unidos a la cadena de alquilo se sustituye por F, Cl, Br o I.

20 “Heterociclo” significa un anillo que comprende al menos un átomo de carbono y al menos otro átomo seleccionado de N, O y S. Los grupos heterocíclicos pueden estar saturados, insaturados o ser aromáticos. Los grupos heterocíclicos aromáticos se denominan también anillos o sistemas de anillo de “heteroarilo”. Los ejemplos de heterociclos que pueden encontrarse en las reivindicaciones incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



“Sal farmacéuticamente aceptable” significa una sal preparada por medios convencionales, y los conocen bien los expertos en la técnica. Las “sales farmacéuticamente aceptables” incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, incluyendo pero sin limitarse a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces los expertos en la técnica conocen bien pares catiónicos farmacéuticamente aceptables adecuados para el grupo carboxilo e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, amonio, amonio cuaternario y similares. Para ejemplos adicionales de “sales farmacológicamente aceptables”, véase a continuación y Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

“Grupo saliente” se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, tal como un nucleófilo de amina, de tior o de alcohol. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosilatos y similares. Se indican en el presente documento grupos salientes preferidos cuando sea apropiado.

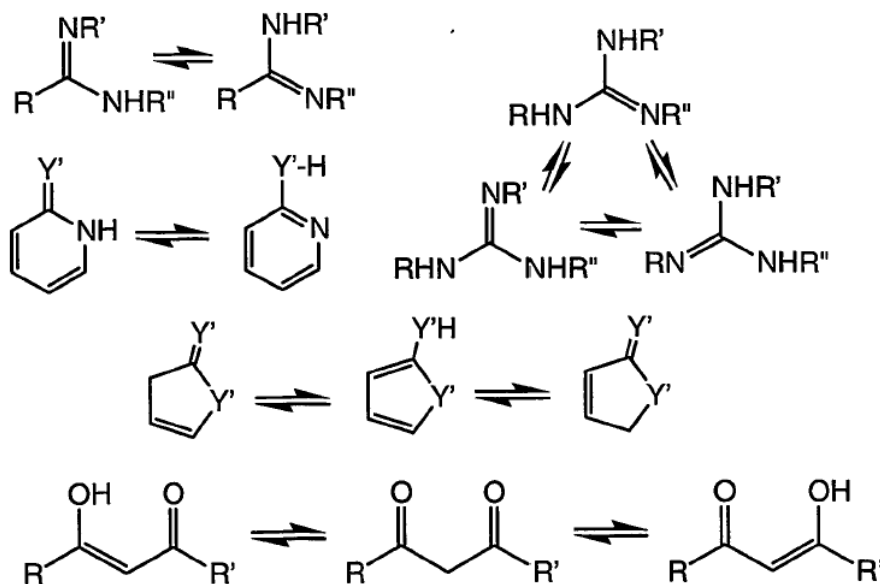
“Grupo protector” se refiere generalmente a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para prevenir que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxilo, amino, hidroxilo, mercapto y similares experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleofílicas, electrofílicas, oxidación, reducción y similares. Se indican en el presente documento grupos protectores preferidos cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenilalquilo y cicloalquenilalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, acilo, alcocarbonilo, aralcocarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo

incluyen, pero no se limitan a, bencilo, orto-metilbencilo, tritilo y benzhidrilo, que pueden estar sustituidos opcionalmente con halógeno, alquilo, alcoxilo, hidroxilo, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosonio y amonio. Los ejemplos de radicales cicloalquenalquilo o cicloalquenalquilo sustituidos, que tienen preferiblemente 6-10 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcóxicarbonilo y aralcoxicarbonilo adecuados incluyen benciloicarbonilo, t-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, benzoílo, benzoílo sustituido, butirilo, acetilo, tri-fluoroacetilo, tri-cloroacetilo, ftaloílo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, tal como un grupo amino primario puede protegerse mediante tanto un grupo aralquilo como un grupo aralcoxicarbonilo. Los grupos protectores de amino pueden formar también un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares y en los que estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos de cicloalquilo y arilo adyacentes. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono, di o trisustituidos, tal como nitroftalimidilo. Los grupos amino pueden protegerse también frente a reacciones no deseadas, tales como oxidación, a través de la formación una sal de adición, tal como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores de amino son también adecuados para proteger grupos carboxilo, hidroxilo y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Los grupos alquilo son también grupos adecuados para proteger grupos hidroxilo y mercapto, tales como terc-butilo.

Grupos protectores de sililo son átomos de silicio opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo, arilo y aralquilo. Los grupos protectores de sililo adecuados incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, dimetilfenilsililo, 1,2-bis(dimetilsilil)benceno, 1,2-bis(dimetilsilil)etano y difenildimetilsililo. La siliación de grupos amino proporciona grupos mono o disililamino. La siliación de compuestos de aminoalcohol puede conducir a un derivado de N,N,O-tri-sililo. La eliminación de la función sililo de una función silil éter se logra fácilmente mediante tratamiento con, por ejemplo, un reactivo de fluoruro de amonio o hidróxido de metal, o bien como una etapa de reacción diferenciada o bien *in situ* durante una reacción con el grupo alcohol. Agentes de siliación adecuados son, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo, cloruro de fenildimetilsililo, cloruro de difenildimetilsililo o cualquier producto de combinación con imidazol o DMF. Los expertos en la técnica conocen bien métodos para la siliación de aminas y la eliminación de grupos protectores de sililo. Los expertos en la técnica orgánica también conocen bien métodos de preparación de estos derivados de amina a partir de los correspondientes aminoácidos, amidas de aminoácidos o ésteres de aminoácidos, incluyendo química de aminoalcohol o aminoácido/éster de aminoácido.

Los grupos protectores se eliminarán en condiciones que no afectarán a la parte restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis ácida, hidrogenólisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, tal como la eliminación de un grupo benciloicarbonilo mediante hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolvente adecuado tal como un alcohol, ácido acético y similares o mezclas de los mismos. Un grupo protector de t-butoxicarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido orgánico o inorgánico, tal como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolvente adecuado, tal como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. Los grupos protectores de carboxilo, tales como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares, pueden eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenólisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Debe observarse que los compuestos de la invención pueden contener grupos que pueden existir en formas tautoméricas, tales como grupos guanidina y amidina cíclicos y acíclicos, grupos heteroarilo sustituidos con heteroátomos ($Y' = O, S, NR$), y similares, que se ilustran en los siguientes ejemplos:



y aunque una forma se nombra, describe, presenta y/o reivindica en el presente documento, se pretende que todas las formas tautoméricas están incluidas de manera inherente en tal nombre, descripción, presentación y/o reivindicación.

- 5 También se contemplan por esta invención profármacos de los compuestos de esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, para dar un compuesto de esta invención tras la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos las conocen bien los expertos en la técnica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión
- 10 carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bungaard J. Med. Chem. 2503 (1989)).
- 15 Además, fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de base de Mannich-ácido hidroxámico, su preparación y uso.

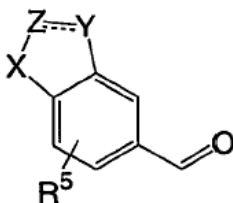
Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;
- 20 (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina;
- (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((1-etilciclopent[b]indol-5-il)metil)amina;
- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;
- (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;
- 25 (R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;
- (R)-N-(1-((1-naftil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[4,3-b]indol-8-il)metil)amina;
- (1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina;
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina;
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-1-naftalenil)etanamina;
- 30 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina;
- (1R)-1-(3-(metiloxi)fenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

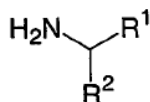
Parte experimental

MÉTODOS GENERALES

- 35 En los siguientes métodos sintéticos, las referencias a “el aldehído” y “la amina” se refieren a la reacción de un aldehído de la siguiente fórmula:



con una amina que tiene la estructura



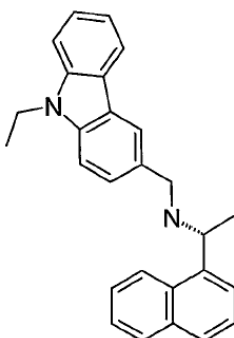
Método A Se disuelve el aldehído (1,6 mmoles) en metanol (5 ml) y se añade la amina (1,9 mmoles). Se agita la reacción durante 24 horas o hasta que se completa la formación de imina (tal como se monitoriza mediante CLEM), entonces se añade el borohidruro soportado en sólido (preparado según Kabalka, G. W.; Wadgaonkar, P. P.; Chatla, N.; Synth. Commun.; (1990), 20 (2), 293-299) (aprox. 2,5 mmoles/g; 3,1 mmoles) y se agita la mezcla durante 24 horas o hasta que se completa la reducción (tal como se monitoriza mediante CLEM). Entonces se añade diclorometano (aprox. 3 ml) seguido por resina de Wang-aldehído (4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero; aprox. 1,25 mmoles/g; 0,6 mmoles) y se agita la mezcla durante otras 24 horas. Se eliminan las resinas por filtración y se evaporan los disolventes a presión reducida, para proporcionar un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna (habitualmente hexano/AcOEt 7/3 o DCM/MeOH 95/5). Entonces se trata el aceite de base libre con 1,5-2,5 ml de HCl 1 N en dietil éter y se evaporan los disolventes a presión reducida para proporcionar la sal de mono o bis-HCl.

Método B Se disuelve el aldehído (1,6 mmoles) en metanol (5 ml) y se añade la amina (1,9 mmoles). Se calienta la reacción a reflujo durante 10 minutos, entonces se deja enfriar durante la noche hasta que se completa la formación de imina (tal como se monitoriza mediante CLEM). Se añade cianoborohidruro soportado en sólido (preparado según Sande, A. R.; Jagadale, M. H.; Mane, R. B.; Salunkhe, M. M.; Tetrahedron Lett. (1984), 25(32), 3501-4) (aprox. 2,5 mmoles/g; 3,1 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C durante 15 horas o hasta que se completa la reducción (tal como se monitoriza mediante CLEM). Entonces se añade diclorometano (aprox. 3 ml) seguido por resina de Wang-aldehído (4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero; aprox. 1,25 mmoles/g; 0,6 mmoles) y se agita la mezcla durante otras 24 horas. Se eliminan las resinas por filtración y se evaporan los disolventes a presión reducida, para proporcionar un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna (habitualmente hexano/AcOEt 7/3 o DCM/MeOH 95/5). Entonces se trata el aceite de base libre con 1,5-2,5 ml de HCl 1 N en dietil éter y se evaporan los disolventes a presión reducida para proporcionar la sal de mono o bis-HCl.

Método C Se disuelve el aldehído (1,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (12 ml) y se añade la amina (1,9 mmoles), seguido por ácido acético (0,09 ml, 1,6 mmoles) y finalmente triacetoxiborohidruro de sodio (500 mg, 2,4 mmoles). Se agita la mezcla durante la noche o hasta que se completa mediante CCF. Tras la finalización de la reacción, se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con NaHCO₃ saturado, luego con salmuera saturada y finalmente se seca sobre sulfato de sodio. Se evaporan los disolventes a presión reducida, para producir un aceite que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (habitualmente hexano/AcOEt 7/3 o DCM/MeOH 95/5). Entonces se trata el aceite de base libre con 1,5-2,5 ml de HCl 1 N en dietil éter y se evaporan los disolventes a presión reducida para producir la sal de mono o bis-HCl.

Ejemplo 1

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina



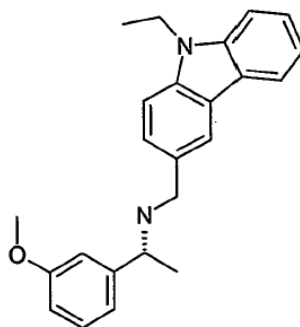
Se preparó el compuesto del título mediante el método C.

C₂₇H₂₆N₂O Masa (calculada): [378]; (hallada): [M+H⁺] = 379

RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (3H, t, J=7 Hz, CH₃CH₂); 1,65 (3H, d, J=7 Hz, NCHCH₃); 3,9 y 4,0 (2H, dd, J=14 Hz, CH₂N); 4,4 (2H, q, J=7 Hz, CH₃CH₂); 4,85 (1H, q, J=7 Hz, NCHMe); 7,25 (1H, t, J=7 Hz, aril-H); 7,35-7,55 (6H, m, aril-H); 7,6 (1H, t, J=7 Hz, aril-H); 7,85 (1H, d, J=7 Hz); 7,9-8 (2H, m, aril-H); 8 (1H, s, aril-H); 8,05 (1H, d, J=7 Hz, aril-H); 8,2 (1H, d, J=7 Hz; aril-H).

Ejemplo 2

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina



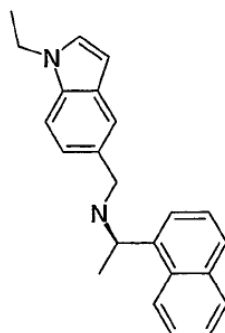
Se preparó el compuesto del título mediante el método C.

5 $C_{24}H_{26}N_2O$ Masa (calculada): [358]; (hallada): $[M+H]^+ = 359$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3-1,4 (6H, m, $NCHCH_3$ y CH_2CH_3); 3,7 (1H, d, $J = 12$ Hz, CH_2N); 3,75-3,83 (5H, m, CH_2N , $CHCH_3$, OCH_3); 4,3 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3); 6,75 (1H, m, aril-H); 6,9 (2H, m, aril-H); 7,1-7,42 (6H, m, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H); 8,0 (1H, d, $J = 7$ Hz, aril-H).

Ejemplo 3

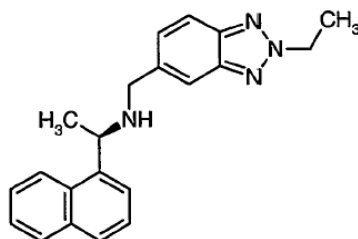
10 (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(1-etil-5-indolilmetil)amina



Se preparó el compuesto del título mediante el método C.

 $C_{23}H_{24}N_2$ Masa (calculada): [328]; (hallada): $[M+H]^+ = 329$, 157.

15 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 1,39 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, $CHCH_3$); 3,67 y 3,76 (2H, dd, $J = 12,7$ Hz, CH_2N); 4,0 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 4,6 (1H, q, $J = 6,6$ Hz, $CHCH_3$); 6,32 (1H, d, $J = 3$ Hz, indol-H); 6,95 (1H, d, $J = 3$ Hz, indol-H); 7,05 (1H, dd, $J = 1,5$ y 8 Hz, aril-H); 7,16 (1H, d, $J = 8,6$ Hz, aril-H); 7,3-7,5 (3H, m, aril-H); 7,63 (1H, d, $J = 7,6$ Hz, aril-H); 7,7-7,8 (2H, m, aril-H); 8,0-8,1 (1H, m, aril-H).

Ejemplo 4

20 Ejemplo 4A: 2-Etilbenzotriazol-5-carboxilato de etilo

Se disolvieron ácido benzotriazol-5-carboxílico (1,5 g, 9,2 mmoles) y yoduro de etilo (1,61 ml, 20,2 mmoles) en DMF (20 ml) y se añadió hidruro de sodio (0,800 g, 20,2 mmoles, suspensión al 60% en aceite mineral). Se agitó la

mezcla bajo nitrógeno a 55°C durante una hora, entonces se enfrió la reacción y se extinguió con agua, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 3/2 y el isómero principal aislado (0,76 g) se asignó provisionalmente como el compuesto del título (véase también Palmer, M.H., Findlay, R. H. *et al.* J.Chem. Soc. PerkinTrans. 2, 1975, 1695-1700).

$C_{11}H_{13}N_3O_2$ Masa (calculada): [219]; (hallada): $[M+H]^+ = 220$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, t, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 1,6 (3H, t, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 4,3 (2H, q, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 4,7 (2H, q, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 7,8 (1H, d, J = 8,5 Hz, aril-H); 7,95 (1H, d, J = 8,5 Hz, aril-H); 8,6 (1H, s, aril-H).

Ejemplo 4B: 2-Etil-5-hidroximetilbenzotriazol

Se disolvió 2-etilbenzotriazol-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 3,06 mmoles) en tolueno seco (10 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Entonces se añadió gota a gota una disolución de DIBAL-H (1,5 M en tolueno, 3 ml, 4,5 mmoles) a la disolución enfriada a lo largo de 15 minutos. Se agitó la reacción a 0°C durante una hora, cuando se añadió DIBAL-H (1,5 ml, 2,25 mmoles) adicional. Se añadió una alícuota adicional de DIBAL-H (0,75 ml, 1,12 mmoles) tras 2 horas y se agitó la reacción durante otros 30 min. Se extinguió la reacción mediante la adición de una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio, se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio dando un aceite bruto (440 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa.

$C_9H_{11}N_3O$ Masa (calculada): [177]; (hallada): $[M+H]^+ = 178$

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,6 (3H, t, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 4,65 (2H, q, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 4,75 (2H, s, CH_2O); 7,25 (1H, dd, J = 8,5 y 2 Hz, aril-H); 7,7-7,75 (1H, m, aril-H); 7,75 (1H, s, aril-H).

Ejemplo 4C: 2-Etil-5-formilbenzotriazol.

Se disolvió el alcohol bruto de la etapa anterior (440 mg, 2,49 mmoles) en acetona (10 ml) y se trató con dióxido de manganeso (2,6 g, 29,9 mmoles). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, entonces se eliminó el sólido por filtración proporcionando el aldehído que se usó sin purificación adicional.

$C_9H_9N_3O$ Masa (calculada): [175]; (hallada): $[M+H]^+ = 176$

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,6 (3H, t, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 4,75 (2H, q, J = 7 Hz, CH_2CH_3); 7,8-7,85 (2H, m, aril-H); 8,2 (1H, s, aril-H); 9,8 (1H, s, CHO)

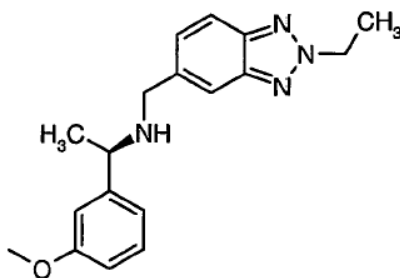
Ejemplo 4D: (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

$C_{21}H_{22}N_4$ Masa (calculada): [330]; (hallada): $[M+H]^+ = 155, 331$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,45 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3CHN); 1,65 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3CH_2N); 3,75 y 3,8 (2H, dd, J = 12 Hz, aril- CH_2N); 4,6-4,7 (3H, m, aril- $CHCH_3$ y CH_2CH_3); 7,25 (1H, dd, J = 8,5 y 2 Hz, aril-H); 7,35-7,4 (3H, m, aril-H); 7,7-7,75 (4H, m, aril-H); 7,75-7,8 (1H, m, aril-H); 8,05-8,1 (1H, m, aril-H).

Ejemplo 5



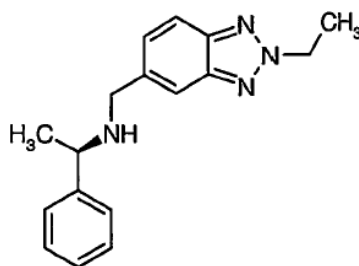
(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

$C_{18}H_{22}N_4O$ Masa (calculada): [310]; (hallada): $[M+H]^+ = 311$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, d, J = 7 Hz, CH_3CHN); 1,65 (3H, t, J = 7 Hz, CH_3CH_2N); 3,6-3,85 (6H, m, CH_3O , aril- $CHCH_3$ y aril- CH_2N); 4,65-4,75 (2H, m, CH_2CH_3); 7,7-6,75 (1H, m, aril-H); 6,85-6,9 (2H, m, aril-H); 7,15-7,25 (1H, m, aril-H); 7,25-7,3 (1H, m, aril-H); 7,65 (1H, s, aril-H); 7,75-7,8 (1H, m, aril-H).

Ejemplo 6



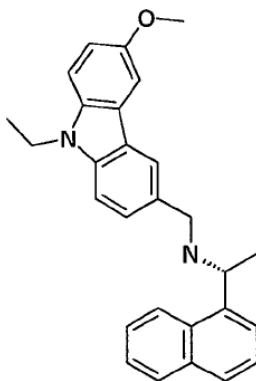
(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

5 $C_{17}H_{20}N_4$ Masa (calculada): [280]; (hallada): $[M+H^+] = 281$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3CHN); 1,65 (3H, t, $J = 7$ Hz, CH_3CH_2N); 3,6 y 3,7 (2H, dd, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,75 (1H, q, $J = 7$ Hz, $NCHCH_3$); 4,7 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3); 7,15-7,2 (1H, m, aril-H); 7,20-7,30 (5H, m, aril-H); 7,65 (1H, s, aril-H); 7,7 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H).

Ejemplo 7



Ejemplo 7A: Éster etílico del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxílico.

Se desgasificó una disolución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (3 g, 17,6 mmoles) y acetato de sodio (1,59 g, 19,4 mmoles) en ácido acético glacial (36 ml) con nitrógeno antes de la adición de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (3,38 g, 19,4 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, entonces se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con terc-butilmetil éter. Se lavó la fase orgánica con K_2CO_3 al 5%, luego agua y finalmente salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, entonces se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna proporcionando 3,29 g del compuesto del título.

$C_{16}H_{19}NO_3$ Masa (calculada): [273]; (hallada): $[M+H^+] = 274$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 1,85-2,0 (1H, m, ciclohexenil-H); 2,2-2,3 (1H, m, ciclohexenil-H); 2,65-2,85 (4H, m, ciclohexenil-H); 2,9-3,0 (1H, m, ciclohexenil-H); 3,75 (3H, s, CH_3O); 4,15 (2H, q, $J = 6$ Hz, OCH_2CH_3); 6,7 (1H, dd, $J = 2$ y 8 Hz, aril-H); 6,85 (1H, d, $J = 2$ Hz, aril-H); 7,1 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,55 (1H, s, NH).

Ejemplo 7B: Éster etílico del ácido 6-metoxicarbazol-3-carboxílico.

Se trató una disolución de éster etílico del ácido 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol-3-carboxílico (3,29 g, 12,1 mmoles) en p-cimeno (12 ml) con paladio (al 10% sobre carbono, 2,25 g) y se calentó a $190^\circ C$ durante 20 horas. Entonces se enfrió la mezcla, se diluyó con diclorometano y se filtró sobre una almohadilla de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a vacío hasta un bajo volumen y se añadió heptano (200 ml) para precipitar el compuesto del título como un sólido blanco (2,78 g).

$C_{16}H_{15}NO_3$ Masa (calculada): [269]; (hallada): $[M+H^+] = 270$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,4 (3H, t, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 3,85 (3H, s, CH_3O); 4,4 (2H, q, $J = 6$ Hz, OCH_2CH_3); 7,0 (1H, dd, $J = 2$ y 8 Hz, aril-H); 7,3 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,35 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,55 (1H, d, $J = 2$ Hz, aril-H); 8,05

(1H, dd, J= 1 y 8 Hz); 8,15 (1H, sa, NH); 8,7 (1H, d, J= 1 Hz, aril-H).

Ejemplo 7C: Éster etílico del ácido 9-etil-6-metoxicarbazol-3-carboxílico

Se añadió una disolución de éster etílico del ácido 6-metoxicarbazol-3-carboxílico (1,28 g, 4,77 mmoles) en DMF (8 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (el 60% en aceite mineral, 0,286 mg, 7,15 mmoles) en DMF a 0°C. Se agitó la reacción durante 30 minutos, entonces se añadió yoduro de etilo (0,89 g, 5,72 mmoles). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante otras 15 horas, entonces se diluyó con NH₄Cl sat. y agua. Se extrajo la reacción con terc-butilmetil éter y se lavó la fase orgánica con agua, luego salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró el disolvente a vacío dando un producto bruto que se purificó mediante columna (hexano/acetato de etilo al 10%) proporcionando 0,79 g del compuesto del título.

10 C₁₈H₁₉NO₃ Masa (calculada): [297]; (hallada): [M+H⁺] = 298.

RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,35-1,45 (6H, m, CH₃CH₂O y CH₃CH₂N); 3,9 (3H, s, CH₃O); 4,3 (2H, q, J= 6 Hz, NCH₂CH₃); 4,4 (2H, q, J= 6 Hz, OCH₂CH₃); 7,1 (1H, dd, J= 2 y 8 Hz, aril-H); 7,32 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,35 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,55 (1H, d, J= 2 Hz, aril-H); 8,1 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz); 8,15 (1H, sa, NH); 8,7 (1H, d, J= 1 Hz, aril-H).

Ejemplo 7D: 9-Etil-3-hidroximetil-6-metoxicarbazol

15 Se añadió una disolución de éster etílico del ácido 9-etil-6-metoxicarbazol-3-carboxílico (1,36 g, 4,58 mmoles) en THF anhidro a una disolución de hidruro de aluminio y litio en THF (25 ml) a 0°C. Se agitó la reacción durante 1 hora, entonces se añadió agua (1 ml) seguido por NaOH 2 M (1 ml) y finalmente agua (1 ml). Entonces se filtró la reacción sobre tierra de diatomeas y se secó el filtrado y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,79 g del alcohol bruto.

20 C₁₆H₁₇NO₂ Masa (calculada): [255]; (hallada): [M+H⁺] = 238, 255.

Ejemplo 7E: 9-Etil-6-metoxicarbazol-3-carboxaldehído

25 Se trató una disolución de 9-etil-3-hidroximetil-6-metoxicarbazol (0,305 g, 1,2 mmoles) en acetona (5 ml) con MnO₂ (0,52 g, 6 mmoles) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 60 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 5/1) proporcionando 0,190 mg del compuesto del título.

C₁₈H₁₉NO₃ Masa (calculada): [253]; (hallada): [M+H⁺] = 254

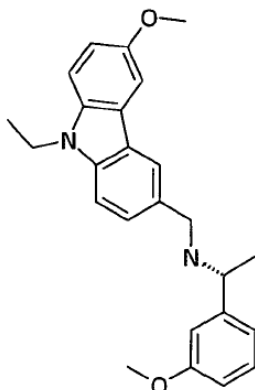
RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,3 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 3,85 (3H, s, CH₃O); 7,1 (1H, dd, J= 2 y 8 Hz, aril-H); 7,3 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,35 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,55 (1H, d, J= 2 Hz, aril-H); 7,9 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz); 8,4 (1H, d, J= 1 Hz, aril-H); 10 (1H, s, CHO).

30 Ejemplo 7F: (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

C₂₈H₂₈N₂O Masa (calculada): [408]; (hallada): [M+H⁺] = 238, 409.

35 RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,3 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 1,45 (3H, d, J= 6 Hz, CH₃CHN); 3,8 (1H, d, J= 12 Hz, aril-CH₂N); 3,85 (3H, s, CH₃O); 3,9 (1H, d, J= 12 Hz, aril-CH₂N); 4,25 (1H, q, J= 6 Hz, NCH₂CH₃); 4,7 (1H, q, J= 6 Hz, CH₃CHN); (7,1 (1H, dd, J= 2 y 8 Hz, aril-H); 7,3 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,35 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,4-7,45 (1H, m, aril-H); 7,5-7,55 (3H, m, aril-H); 7,7 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,75 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,8-7,9 (2H, m, aril-H); 8-8,1 (1H, m, aril-H).

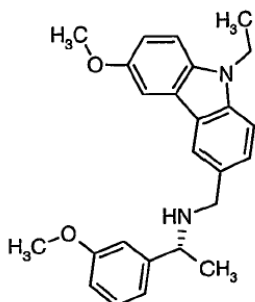
Ejemplo 8

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)-amina

Preparada según el procedimiento general C.

5 $C_{25}H_{28}N_2O_2$ Masa (calculada): [388]; (hallada): $[M+H^+] = 238, 389, 777$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3-1,4 (6H, m, CH_3CH_2N y CH_3CHN); 3,7 (1H, d, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,75-3,85 (5H, m, CH_3O , aril- CH_2N , CH_3CHN); 4,25 (1H, q, $J = 6$ Hz, NCH_2CH_3); 6,85 (1H, dd, $J = 2$ y 8 Hz, aril-H); 6,9-6,95 (2H, m, aril-H); 7,1 (1H, dd, $J = 2$ y 8 Hz, aril-H); 7,25-7,35 (4H, m, aril-H); 7,5 (1H, d, $J = 2$ Hz, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H).

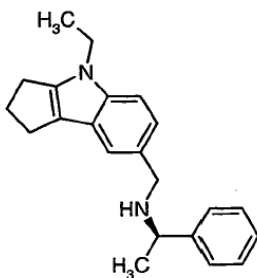
Ejemplo 9

10 (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

$C_{24}H_{26}N_2O$ Masa (calculada): [358]; (hallada): $[M+H^+] = 238, 359$.

15 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3-1,35 (6H, m, CH_3CH_2N y CH_3CHN); 3,7 (1H, d, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,75 (7 (1H, d, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,8 (1H, q, $J = 6$ Hz, CH_3CHN); 3,85 (3H, s, CH_3O); 4,25 (1H, q, $J = 6$ Hz, NCH_2CH_3); 7,1 (1H, dd, $J = 2$ y 8 Hz, aril-H); 7,25-7,4 (8H, m, aril-H); 7,5 (1H, d, $J = 2$ Hz, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H)

Ejemplo 10

(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((1-etilciclopent[b]indol-5-il)metil)amina.

Ejemplo 10A: 5-Cianociclopent[b]indol

Se sometió a reflujo una disolución de ciclopentanona (1 g, 12,0 mmoles), clorhidrato de 4-cianofenilhidrazina (2,2 g, 13,1 mmoles) y acetato de sodio (1,07 g, 13 mmoles) en ácido acético glacial (20 ml) durante 2 horas, entonces se enfrió y se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 sat. y agua, entonces se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 40/60) dando 980 mg del compuesto del título.

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2$ Masa (calculada): [182]; (hallada): $[\text{M}+\text{H}^+] = 183$.

RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,45-2,55 (2H, m, ciclopentil-H); 2,75-2,85 (4H, m, ciclopentil-H); 7,3 (2H, s, aril-H); 7,8 (1H, s, aril-H); 8,1 (1H, s, NH).

Ejemplo 10B: 5-Ciano-1-etilciclopent[b]indol

Se enfrió una disolución de 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidrociclopent[b]indol (0,224 g, 1,23 mmoles) en DMF anhidra (15 ml) hasta 0°C y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 74 mg, 3,07 mmoles). Se agitó la reacción durante 45 minutos, entonces se añadió yoduro de etilo (0,171 g, 1,47 mmoles) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 15 horas, entonces se añadió agua. Se precipitó el producto bruto y se recogió mediante filtración, lavando con poca agua, salmuera y diclorometano dando 0,287 g del compuesto del título.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2$ Masa (calculada): [210]; (hallada): $[\text{M}+\text{H}^+] = 211$.

RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,3 (3H, t, $J = 2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 2,45-2,6 (2H, m, ciclopentil-H); 2,75-2,9 (4H, m, ciclopentil-H); 4,1 (1H, q, $J = 6$ Hz, NCH_2CH_3); 7,2-7,3 (2H, m, aril-H); 7,7 (1H, s, aril-H)

Ejemplo 10C: 1-etilciclopent[b]indol-5-carboxaldehído

Se enfrió una disolución de 7-ciano-4-etil-1,2,3,4-tetrahidrociclopent[b]indol (0,28 g, 1,33 mmoles) en diclorometano (15 ml) en un baño de hielo y entonces se trató con DIBAL-H (0,189 g, 1,33 mmoles). Entonces se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas antes de diluir con diclorometano y verter en una disolución saturada de tartrato de sodio y potasio. Se separó la fase orgánica, entonces se lavó con salmuera. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano, proporcionando 0,2 g del compuesto del título.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$ Masa (calculada): [213]; (hallada): $[\text{M}+\text{H}^+] = 214$

RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,3 (3H, t, $J = 2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 2,45-2,55 (2H, m, ciclopentil-H); 2,75-2,85 (4H, m, ciclopentil-H); 4,1 (1H, q, $J = 6$ Hz, NCH_2CH_3); 7,3 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,75 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H), 7,9 (1H, d, $J = 1$ Hz, aril-H); 9,7 (1H, s, CHO)

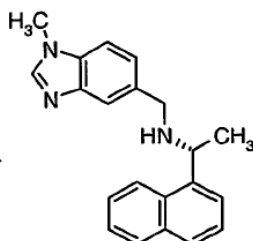
Ejemplo 10D: (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((1-etilciclopent[b]indol-5-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2$ Masa (calculada): [318]; (hallada): $[\text{M}+\text{H}^+] = 198, 319$.

RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,2-1,3 (6H, m, (6H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$ y CH_3CHN); 2,4-2,5 (2H, m, ciclopentil-H); 2,75-2,85 (4H, m, ciclopentil-H); 3,55 (1H, d, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,65 (1H, d, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,75 (1H, 2, (1H, d, $J = 6$ Hz, CH_3CHN); 3,95 (2H, q, NCH_2CH_3); 6,9 (1H, dd, (1H, d, $J = 2$ y 8 Hz, aril-H); 7,1 (1H, d, (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,2-7,3 (1H, m, aril-H); 7,3-7,4 (5H, m, aril-H).

Ejemplo 11



(R)-N-(1-((1-Naftil)etil)-N-((1-metilbencimidazol-5-il)metil)amina

Ejemplo 11A: 1-Metilbencimidazol-5-carboxilato de metilo

Se sometió a reflujo una disolución de 3-amino-4-metilaminobenzoato de metilo (preparado como en el documento DE 1990390463 A1) (2,57 g, 14 mmoles) en ortoformiato de trimetilo (50 ml) durante 16 horas. Entonces se eliminó el disolvente a presión reducida produciendo 2,31 g de producto.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ Masa (calculada): [190]; (hallada): $[M+H^+] = 191$.

- 5 RMN (400 MHz, $dmso-d_6$): 3,95 (3H, s, NCH_3); 4,0 (3H, s, OCH_3); 7,8 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 8,0 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H); 8,35 (1H, d, $J = 1$ Hz, aril-H); 8,45 (1H, s, imidazol-H).

Ejemplo 11B: 5-Hidroximetil-1-metilbencimidazol

- 10 Se trató una disolución de 1-metilbencimidazol-5-carboxilato de metilo (1,6 g, 8,42 mmoles) en THF seco (80 ml) con $LiAlH_4$ (1,59 g, 42,1 mmoles) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Entonces se añadieron 1,5 ml de una disolución de NaOH al 5%, y se filtró el sólido que precipita a través de tierra de diatomeas. Se recogió el filtrado y se eliminó el disolvente a presión reducida dando 0,8 g del compuesto del título.

$C_9H_{10}N_2O$ RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): 3,85 (3H, s, NCH_3); 4,65 (2H, s, CH_2OH); 5,25 (1H, s, OH); 7,3 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H); 7,55 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,65 (1H, d, $J = 1$ Hz, aril-H); 8,2 (1H, s, imidazol-H)

Ejemplo 11C: 1-Metilbencimidazol-5-carboxaldehído

- 15 Se trató una disolución de 5-hidroximetil-1-metilbencimidazol (0,8 g, 4 mmoles) en acetona (40 ml) con MnO_2 (4 g) y se agitó la mezcla durante 3 días. Se separó el sólido por filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida dando 0,63 g de producto.

$C_9H_8N_2O$ Masa (calculada): [160]; (hallada): $[M+H^+] = 161$.

- 20 RMN (400 MHz, $dmso-d_6$): 3,95 (3H, s, NCH_3); 7,8 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,9 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H); 8,3 (1H, d, $J = 1$ Hz, aril-H); 8,45 (1H, s, imidazol-H); 10,1 (1H, s, CHO).

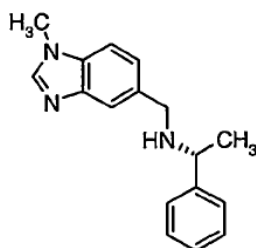
Ejemplo 11D: (R)-N-(1-(1-naftil)etil)-N-((1-metilbencimidazol-5-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

$C_{21}H_{21}N_3$ Masa (calculada): [315]; (hallada): $[M+H^+] = 316, 155, 631$.

- 25 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,55 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3CHN); 3,7-3,8 (4H, m, imidazol NCH_3 y aril- CH_2N); 3,95 (1H, d, $J = 11$ Hz, aril- CH_2N); 4,05 (1H, q, $J = 7$ Hz, $NCHCH_3$); 7,25-7,35 (2H, m, aril-H); 7,45-7,55 (3H, m, aril-H); 7,75-7,85 (3H, m, aril-H); 7,85-7,95 (2H, m, aril-H); 8,15-8,25 (1H, m, aril-H).

Ejemplo 12



(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-((1-metilbencimidazol-5-il)metil)amina

- 30 Preparada según el procedimiento general C.

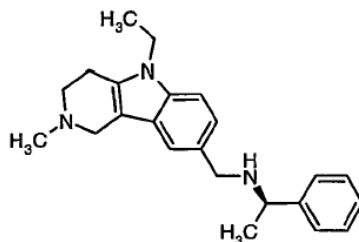
$C_{17}H_{19}N_3$

Masa (calculada): [265]; (hallada): $[M+H^+] = 266, 531$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, d, $J = 7$ Hz, CH_3CHN); 3,65 (1H, d, $J = 11$ Hz, aril- CH_2N); 3,7-3,8 (5H, m, imidazol NCH_3 , CH_3CHN y aril- CH_2N); 7,1-7,3 (7H, m, aril-H); 7,6 (1H, s, aril-H); 7,8 (1H, s, aril-H).

35

Ejemplo 13



(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina

Ejemplo 13A: Ácido 2-etoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxílico

- 5 Se cargó un tubo de presión de 20 ml con 4-carboxifenilhidrazina (0,32 g, 2,1 mmoles), 1-etoxicarbonil-4-piperidona (0,34 g, 2,0 mmoles) y ácido acético (4 ml). Se calentó la suspensión con agitación durante 2 minutos a 100 W en un horno microondas para formar el compuesto intermedio de hidrazona. Entonces se añadió ácido polifosfórico (1 g) y se calentó la suspensión amarilla resultante en horno microondas durante 2 minutos y luego durante otros 2 minutos a 100 W. Entonces se vertió la mezcla de reacción en agua caliente (30 ml) y se separó el producto como un sólido gris (0,37 g).

$C_{15}H_{16}N_2O_4$ Masa (calculada): [288]; (hallada): $[M+H]^+ = 289$

RMN (400 MHz, $dmso-d_6$): 1,2 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 2,75-2,85 (2H, m, CCH_2CH_2N); 3,7-3,8 (2H, m, CCH_2CH_2N); 4,05 (2H, q, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 4,55-4,65 (2H, m, CCH_2N); 7,35 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,7 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H); 8,1 (1H, d, $J = 1$ Hz, aril-H).

- 15 Ejemplo 13B: 5-Etil-2-etoxicarbonil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxilato de etilo

- Se enfrió una disolución de ácido 2-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-b]indol-8-carboxílico (0,35 g, 1,22 mmoles) en DMF seca (10 ml) hasta $0^\circ C$ y se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,122 g, 3,04 mmoles) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Entonces se añadió yoduro de etilo (0,21 ml, 2,68 mmoles) y se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante otras 24 horas. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y agua y se extrajo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida dando un producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 98/2) proporcionando 0,367 g del compuesto del título.

$C_{19}H_{24}N_2O_4$ Masa (calculada): [344]; (hallada): $[M+H]^+ = 345$.

- 25 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3-1,4 (6H, m, CH_3CH_2O y CH_3CH_2N); 1,45 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 2,75-2,85 (2H, m, CCH_2CH_2N); 3,8-3,95 (2H, m, CCH_2CH_2N); 4,5 (2H, qa, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2N); 4,2 (2H, q, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 4,4 (2H, q, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2O); 4,7-4,8 (2H, sa, CCH_2N); 7,25-7,3 (1H, m, aril-H); 7,9 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 8,2 (1H, s, aril-H).

Ejemplo 13C: 5-Etil-8-hidroximetil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol

- 30 Se añadió 5-etil-2-etoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-b]indol-8-carboxilato de etilo (0,77 g, 2,25 mmoles) a una disolución enfriada con hielo de hidruro de aluminio y litio (0,188 g, 4,5 mmoles) en THF anhidro (10 ml) y se agitó la reacción durante 4 horas. Entonces se añadió gota a gota hidróxido de sodio (disolución al 5%, 0,61 ml) y se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas proporcionando el compuesto del título.

$C_{15}H_{20}N_2O$ Masa (calculada): [244]; (hallada): $[M+H]^+ = 245$.

- 35 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2N); 2,5 (3H, s, NCH_3); 2,8 (4H, sa, CCH_2CH_2N); 3,5 (2H, sa, CCH_2N); 4,0 (2H, q, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2N); 4,65 (2H, s, CH_2OH); 7,1 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,2 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,25 (1H, s, aril-H).

Ejemplo 13D: 5-Etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxaldehído

- 40 Se trató una disolución de 5-etil-8-hidroximetil-2-metil-1,2,3,4-tetrahidropirido[4,3-b]indol (0,73 g, 2,98 mmoles) en acetona (40 ml) con MnO_2 (3,66 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se filtró el sólido y se eliminó el disolvente a vacío proporcionando 0,67 g del compuesto del título.

$C_{15}H_{18}N_2O$ Masa (calculada): [242]; (hallada): $[M+H]^+ = 243$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2N); 2,55 (3H, s, NCH_3); 2,8 (4H, sa, CCH_2CH_2N); 3,65 (2H, sa, CCH_2N); 4,05 (2H, q, $J = 6$ Hz, CH_3CH_2N); 7,3 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,7 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H); 7,9 (1H, d, $J =$

1, aril-H).

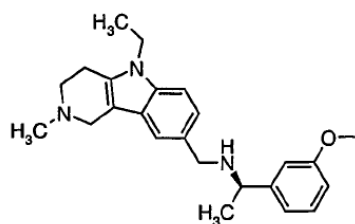
Ejemplo 13E: (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

C₂₃H₂₉N₃ Masa (calculada): [347]; (hallada): [M+H⁺] = 348.

- 5 RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 1,3 (3H, d, J= 6 Hz, CH₃CHN); 2,5 (3H, s, NCH₃); 2,85 (4H, sa, CCH₂CH₂N); 3,55-3,65 (3H, m, CCH₂N y aril-CH₂N); 3,7 (1H, d, J= 12 Hz, aril-CH₂N); 4,0 (2H, q, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); ; 7,0 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz, aril-H); 7,15-7,25 (3H, m, aril-H); 7,3-7,4 (4H, m, aril-H).

Ejemplo 14



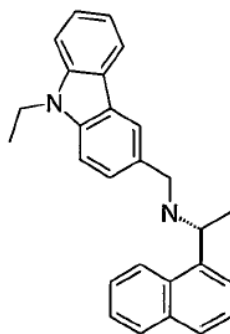
- 10 (R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

C₂₄H₃₁N₃O Masa (calculada): [377]; (hallada): [M+H⁺] = 227, 378.

- 15 RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 1,3 (3H, d, J= 6 Hz, CH₃CHN); 2,5 (3H, s, NCH₃); 2,8 (4H, sa, CCH₂CH₂N); 3,55-3,8 (8H, m, CCH₂N, aril-CH₂N, CH₃CH₂N y OCH₃); 4,0 (2H, q, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); ; 6,7-6,8 (1H, m, aril-H); 6,85-6,9 (1H, m, aril-H); 7,0 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz, aril-H); 7,1-7,3 (4H, m, aril-H).

Ejemplo 15



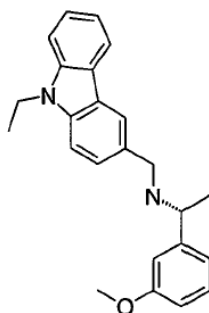
(R)-N-(1-((1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

- 20 C₂₇H₂₆N₂O Masa (calculada): [378] (hallada): [M+H⁺] = 379.

RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (3H, t, J=7 Hz, CH₃CH₂); 1,65 (3H, d, J=7 Hz, NCHCH₃); 3,9 y 4,0 (2H, dd, J=14 Hz, CH₂N); 4,4 (2H, q, J=7 Hz, CH₃CH₂); 4,85 (1H, q, J=7 Hz, NCHMe); 7,25 (1H, t, J=7 Hz, aril-H); 7,35-7,55 (6H, m, aril-H); 7,6 (1H, t, J=7 Hz, aril-H); 7,85 (1H, d, J=7 Hz); 7,9-8 (2H, m, aril-H); 8 (1H, s, aril-H); 8,05 (1H, d, J=7 Hz, aril-H); 8,2 (1H, da, J=7 Hz; aril-H).

25

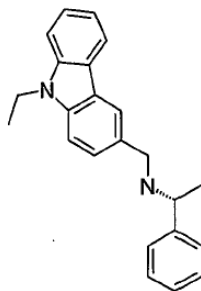
Ejemplo 16

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

5 $C_{24}H_{26}N_2O$ Masa (calculada): [358] (hallada): $[M+H]^+ = 359$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3-1,4 (6H, m, $NCHCH_3$ y CH_2CH_3); 3,7 (1H, d, $J = 12$ Hz, CH_2N); 3,75-3,83 (5H, m, CH_2N , $CHCH_3$, OCH_3); 4,3 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3); 6,75 (1H, m, aril-H); 6,9 (2H, m, aril-H); 7,1-7,42 (6H, m, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H); 8,0 (1H, d, $J = 7$ Hz, aril-H).

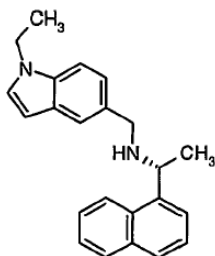
Ejemplo 17

(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general A.

$C_{24}H_{26}N_2O$ Masa (calculada): [328] (hallada): $[M+H]^+ = 208, 329$.

15 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3-1,4 (6H, m, $NCHCH_3$ y CH_2CH_3); 3,7 (1H, d, $J = 12$ Hz, CH_2N); 3,75-3,83 (5H, m, CH_2N , $CHCH_3$, OCH_3); 4,3 (2H, q, $J = 7$ Hz, CH_2CH_3); 6,75 (1H, m, aril-H); 6,9 (2H, m, aril-H); 7,1-7,42 (6H, m, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H); 8,0 (1H, d, $J = 7$ Hz, aril-H).

Ejemplo 18

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-((1-etilindol-5-il)metil)amina

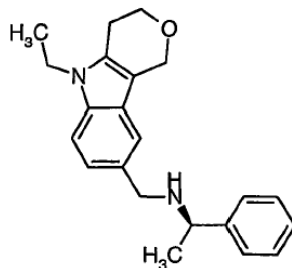
Preparada según el procedimiento general C.

$C_{23}H_{24}N_2$ Masa (calculada): [328] (hallada): $[M+H]^+ = 329, 157$.

20 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,29 (3H, t, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 1,39 (3H, d, $J = 6,6$ Hz, $CHCH_3$); 3,67 y 3,76 (2H, dd, $J = 12,7$ Hz, CH_2N); 4,0 (2H, q, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3); 4,6 (1H, q, $J = 6,6$ Hz, $CHCH_3$); 6,32 (1H, d, $J = 3$ Hz, indol-H); 6,95

(1H, d, J= 3 Hz, indol-H); 7,05 (1H, dd, J= 1,5 y 8 Hz, aril-H); 7,16 (1H, d, J= 8,6 Hz, aril-H); 7,3-7,5 (3H, m, aril-H); 7,63 (1H, d, J= 7,6 Hz, aril-H); 7,7-7,8 (2H, m, aril-H); 8,0-8,1 (1H, m, aril-H).

Ejemplo 19



5 (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina

Ejemplo 19A: 1,2,5,6-Tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxilato de metilo

Se disolvieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,3 g, 13 mmoles), éster metílico del ácido 4-amino-3-yodobenzoico (3,46 g, 12,5 mmoles), DABCO (4,37 g, 39 mmoles), MgSO₄ (2,35 g, 19,5 mmoles) y Pd(OAc)₂ (0,15 g, 0,00065 mol) en DMF (18 ml) y se calentaron bajo nitrógeno a 105°C durante 2 días. Entonces se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua, y se extrajo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 98/2) dando 0,62 g del compuesto del título.

C₁₃H₁₃NO₃ Masa (calculada): [231] (hallada): [M+H⁺] = 232.

RMN (400 MHz, acetona-d₆): 2,7-2,8 (2H, m, CCH₂CH₂O); 3,8 (3H, s, CH₃O); 3,8-3,85 (2H, m, CCH₂CH₂O); 4,75-4,8 (2H, m, CCH₂O); 7,3 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,65 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz); 8 (1H, d, J= 1 Hz, aril-H).

15 Ejemplo 19B: 5-Etil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxilato de metilo

Se disolvió 1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxilato de etilo (0,62 g, 2,68 mmoles) en DMF (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral, 0,16 g, 6,7 mmoles) y se agitó la mezcla durante 45 min. antes de la adición de yoduro de etilo (0,50 g, 3,22 mmoles). Se agitó la mezcla durante 15 horas, entonces se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Entonces se eliminó la fase orgánica y volvió a disolverse el producto bruto en acetonitrilo y luego se lavó con hexano para eliminar el aceite mineral. Se evaporó la fase de acetonitrilo proporcionando 0,5 g del compuesto del título.

C₁₅H₁₇NO₃ Masa (calculada): [259] (hallada): [M+H⁺] = 260.

RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 2,7-2,8 (2H, m, CCH₂CH₂O); 3,8 (3H, s, CH₃O); 3,9-4,0 (4H, m, CCH₂CH₂O y CH₃CH₂N); 4,9-4,95 (2H, m, CCH₂O); 7,3 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,75 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz); 8 (1H, d, J= 1 Hz, aril-H).

Ejemplo 19C: 5-Etil-8-hidroximetil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol

Se disolvió 1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxilato de etilo (0,56 g, 2,16 mmoles) en THF seco (30 ml) y se añadió hidruro de aluminio y litio (1 M en THF, 10,82 ml, 10,82 mmoles) mediante jeringuilla. Se calentó la mezcla a reflujo durante una hora, entonces se enfrió y se añadió NaOH (disolución acuosa al 5%, 2,67 ml). Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas y se eliminó el disolvente proporcionando 0,5 g del compuesto del título.

C₁₄H₁₇NO₂ Masa (calculada): [231] (hallada): [M+H⁺] = 232.

RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 2,7-2,8 (2H, m, CCH₂CH₂O); 3,9-4,0 (4H, m, CCH₂CH₂O y CH₃CH₂N); 4,65 (2H, s, CH₂OH); 4,8-4,85 (2H, m, CCH₂O); 7,1 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,35 (1H, d, J= 8 Hz); 7,4 (1H, s, aril-H).

35 Ejemplo 19D: 5-Etil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-carboxialdehído

Se disolvió 5-etil-8-hidroximetil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol (0,5 g, 2,16 mmoles) en acetona (20 ml) y se añadió MnO₂ (2,6 g). Se agitó la mezcla durante 24 horas, entonces se filtró y se concentró el filtrado a vacío proporcionando 0,36 g del compuesto del título.

C₁₄H₁₅NO₂ Masa (calculada): [229] (hallada): [M+H⁺] = 230

40 RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH₃CH₂N); 2,7-2,8 (2H, m, CCH₂CH₂O); 4,0-4,1 (4H, m, CCH₂CH₂O y CH₃CH₂N); 4,9-4,95 (2H, m, CCH₂O); 7,3 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,7 (1H, d, J= 8 Hz); 7,9 (1H, s, aril-H); 10 (1H, s,

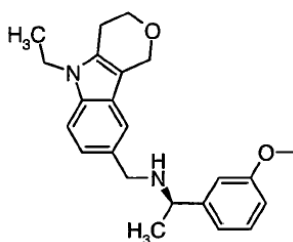
CHO)

Ejemplo 19E: (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

 $C_{22}H_{26}N_2O$ Masa (calculada): [334] (hallada): $[M+H]^+$ = 335.

- 5 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH_3CH_2N); 1,3 (3H, d, J= 6 Hz, CH_3CHN); 2,7-2,8 (2H, m, CCH_2CH_2O); 3,6 y 3,7 (2H, dd, J= 12 Hz, aril- CH_2N); 3,8 (1H, q, J= 6 Hz, CH_3CHN); 3,9-4,05 (4H, m, CH_2CH_2O y CH_3CH_2N); 4,85-4,9 (2H, m, CCH_2O); 7,05 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz, aril-H); 7,15-7,25 (3H, m, aril-H); 7,3-7,4 (4H, m, aril-H).

Ejemplo 20

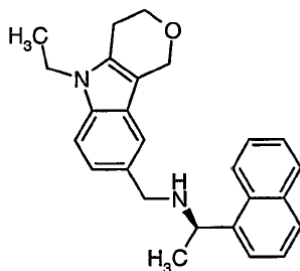
10

(R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

 $C_{23}H_{28}N_2O_2$ Masa (calculada): [364] (hallada): $[M+H]^+$ = 365.

- 15 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH_3CH_2N); 1,3 (3H, d, J= 6 Hz, CH_3CHN); 2,7-2,8 (2H, m, CCH_2CH_2O); 3,6 y 3,7 (2H, dd, J= 12 Hz, aril- CH_2N); 3,8-3,9 (4H, m, CH_3O y CH_3CHN); 3,9-4,05 (4H, m, CH_2CH_2O y CH_3CH_2N); 4,85-4,9 (2H, m, CCH_2O); 6,75 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz, aril-H); 7,05 (1H, dd, J= 2 y 8 Hz, aril-H); 6,8-6,9 (2H, m, aril-H); 7,05 (1H, dd, J= 1 y 8 Hz, aril-H); 7,2-7,4 (3H, m, aril-H).

Ejemplo 21

20

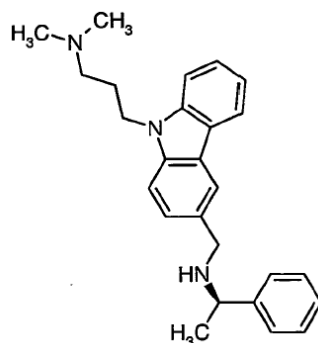
(R)-N-(1-((1-naftil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[4,3-b]indol-8-il)metil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

 $C_{22}H_{28}N_2O$ Masa (calculada): [384] (hallada): $[M+H]^+$ = 385.

- 25 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (3H, t, J= 6 Hz, CH_3CH_2N); 1,45 (3H, d, J= 6 Hz, CH_3CHN); 2,7-2,8 (2H, m, CCH_2CH_2O); 3,7 y 3,8 (2H, dd, J= 12 Hz, aril- CH_2N); 3,9-4,05 (4H, m, CH_2CH_2O y CH_3CH_2N); 4,8 (1H, q, J= 6 Hz, CH_3CHN); 4,85-4,9 (2H, m, CCH_2O); 7,0-7,2 (3H, m, aril-H); 7,35-7,55 (3H, m, aril-H); 7,7 (1H, d, J= 8 Hz, aril-H); 7,8-7,85 (2H, m, aril-H); 7,9-8 (1H, m, aril-H).

Ejemplo 22



(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina

Ejemplo 22A: 9-(3-cloropropil)carbazol

5 Preparado como en el documento WO9634863.

$C_{15}H_{14}ClN$ Masa (calculada): [243].

2,3 (2H, quinteto, $J = 6$ Hz, $ClCH_2CH_2CH_2N$); 3,4 (2H, t, $J = 6$ Hz, $ClCH_2CH_2CH_2N$); 4,45 (2H, t, $J = 6$ Hz, $ClCH_2CH_2CH_2N$); 7,15-7,25 (2H, m, aril-H); 7,35-7,45 (4H, m, aril-H); 8,0-8,1 (2H, m, aril-H).

Ejemplo 22B: 9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)carbazol

10 Se disolvió 9-(3-cloropropil)carbazol (2,5 g, 10 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) en un tubo de presión y se añadieron clorhidrato de dimetilamina (12,2 g, 150 mmoles, seguido por K_2CO_3 (20,8 g, 150 mmoles) y yoduro de potasio (0,2 g, 1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 días, entonces se filtró y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (eluyendo con metanol al 5% en diclorometano) proporcionando 1,87 g del compuesto del título.

15 $C_{17}H_{20}N_2$

Masa (calculada): [252] (hallada): $[M+H^+] = 253$

Ejemplo 22C: 9-(3-(N,N-Dimetilamino)propil)carbazol-3-carboxialdehído

20 Se disolvió una disolución de 9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)carbazol (0,37 g, 1,45 mmoles) en diclorometano (6 ml) y se enfrió la disolución hasta $0^\circ C$. Entonces se añadió tricloruro de aluminio (0,39 g, 2,91 mmoles) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Entonces se añadió gota a gota una disolución de diclorometil metil éter (0,17 g, 1,45 mmoles) en diclorometano (3 ml) a la mezcla enfriada con hielo y se agitó la reacción a $0^\circ C$ durante 4 horas. Entonces se añadió agua (10 ml) y se ajustó el pH 9 mediante la adición de carbonato de potasio. Se agitó la mezcla durante 16 horas, entonces se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio proporcionando 0,3 g del compuesto del título.

25 Masa (calculada): [280] (hallada): $[M+H^+] = 281$

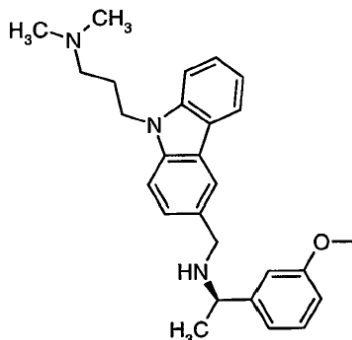
1,95 (2H, quinteto, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 2,15 (6H, s, $(CH_3)_2N$); 2,2 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 4,35 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 7,25-7,3 (1H, m, aril-H); 7,45-7,55 (3H, m, aril-H); 7,95 (1H, dd, $J = 1$ y 8 Hz, aril-H); 8,1 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 8,55 (1H, d, $J = 1$ Hz, aril-H); 10,0 (1H, s, CHO).

Ejemplo 22D: (R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina

30 Preparada según el procedimiento general C.

$C_{26}H_{31}N_3$ Masa (calculada): [385] (hallada): $[M+H^+] = 500, 386$.

35 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, t, $J = 6$ Hz, $NCHCH_3$); 1,95 (2H, quinteto, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 2,15 (6H, s, $(CH_3)_2N$); 2,2 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 3,7 y 3,75 (2H, dd, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 3,8 (1H, q, $J = 6$ Hz, $CHCH_3$); 4,3 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 7,1-7,3 (2H, m, aril-H); 7,4-7,5 (8H, m, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H); 8,05 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H).

Ejemplo 23

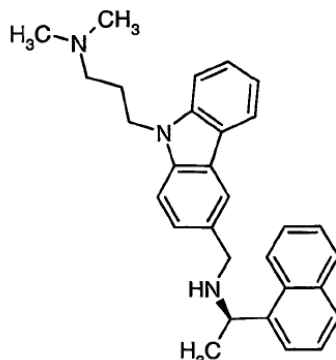
(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

5 $C_{27}H_{33}N_3O$ Masa (calculada): [415] (hallada): $[M+H^+] = 530, 416$.

RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,3 (3H, t, $J = 6$ Hz, $NCHCH_3$); 1,95 (2H, quinteto, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 2,15 (6H, s, $(CH_3)_2N$); 2,2 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 3,7-3,85 (6H, m, aril- CH_2N , CH_3O y $CHCH_3$); 4,3 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 6,7-6,75 (1H, m, aril-H); 6,9-6,95 (2H, m, aril-H); 7,1-7,2 (1H, m, aril-H); 7,3 (1H, t, $J = 6$ Hz, aril-H); 7,35-7,4 (2H, m, aril-H); 7,4 (2H, m, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H); 8,05 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H).

10

Ejemplo 24

(R)-N-(1-(1-Naftil)fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina

Preparada según el procedimiento general C.

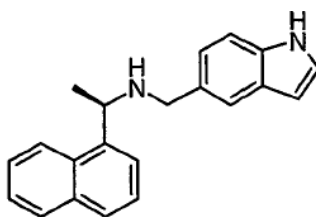
$C_{30}H_{33}N_3$ Masa (calculada): [434] (hallada): $[M+H^+] = 436, 155, 265$.

15 RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,45 (3H, t, $J = 6$ Hz, $NCHCH_3$); 1,95 (2H, quinteto, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 2,15 (6H, s, $(CH_3)_2N$); 2,2 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 3,75 y 3,85 (2H, dd, $J = 12$ Hz, aril- CH_2N); 4,3 (2H, t, $J = 6$ Hz, $NCH_2CH_2CH_2N$); 4,7 (1H, q, $J = 6$ Hz, $CHCH_3$); 7,15-7,2 (1H, m, aril-H); 7,4 (2H, s, aril-H); 7,45-7,5 (4H, m, aril-H); 7,55 (1H, t, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,7 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,75 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 7,9 (1H, s, aril-H); 7,95 (1H, d, $J = 8$ Hz, aril-H); 8,1-8,15 (1H, m, aril-H).

20 Los siguientes compuestos se prepararon según el método general C:

Ejemplo 25

(1R)-N-(1H-indol-5-ilmetil)-1-(1-naftalenil)etanamina



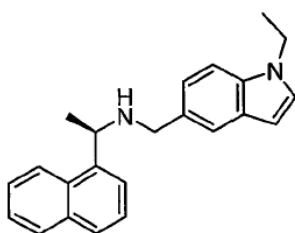
PM 300,41

Masa hallada: 301

Ejemplo 26

5

(1R)-N-((1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina



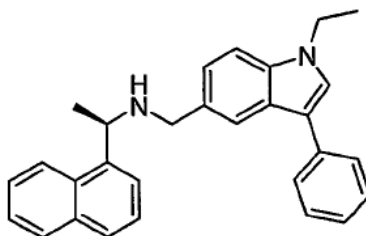
PM 328,457

Masa hallada: 158, 329

Ejemplo 27

10

(1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina



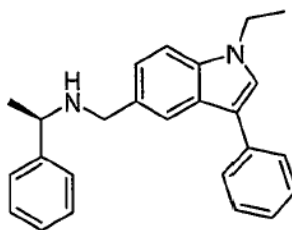
PM 404,554

Masa hallada: 234, 405

Ejemplo 28

15

(1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

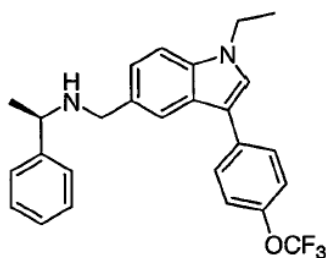


PM 354,494

Masa hallada: 234, 355, 709

Ejemplo 29

(1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

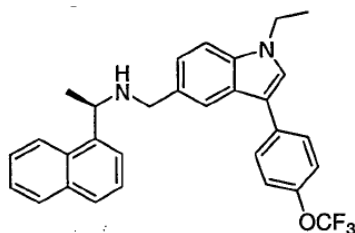


PM 438,491

Masa hallada: 318, 439

Ejemplo 30

(1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

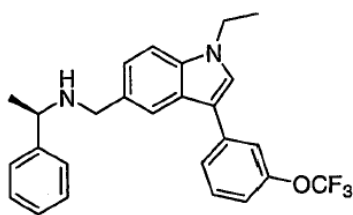


PM 488,55

Masa hallada: 489, 977

Ejemplo 31

(1R)-N-((1-etil-3-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

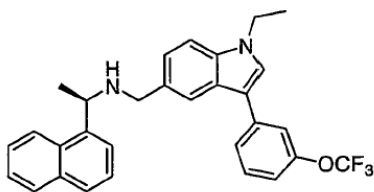


PM 438,491

Masa hallada: 318, 439

Ejemplo 32

(1R)-N-((1-etil-3-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

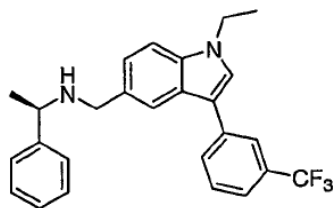


PM 488,55

Masa hallada: 318, 489

Ejemplo 33

(1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

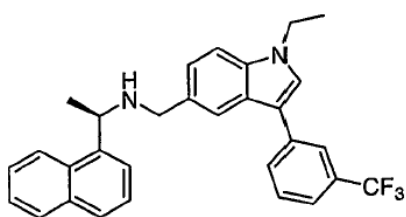


PM 422,491

Masa hallada: 302

Ejemplo 34

(1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

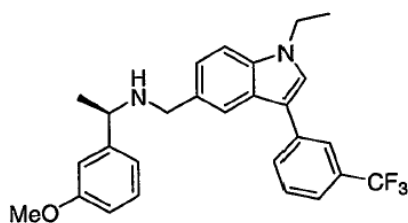


PM 472,551

Masa hallada: 302, 473

Ejemplo 35

(1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina

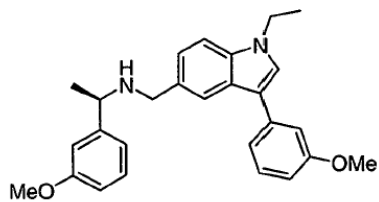


PM 452,517

Masa hallada: 302

Ejemplo 36

(1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina

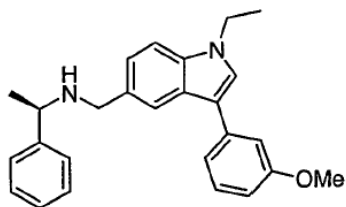


PM 414,546

Masa hallada: 264

Ejemplo 37

(1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

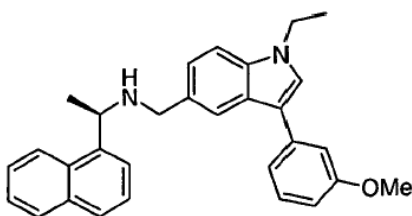


PM 384,52

Masa hallada: 385, 264, 769

Ejemplo 38

(1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

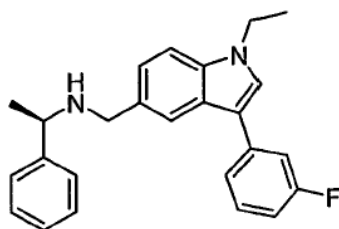


PM 434,58

Masa hallada: 435, 264

Ejemplo 39

(1R)-N-((1-etil-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

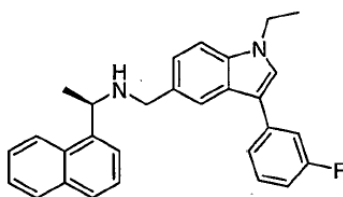


PM 372,484

Masa hallada: 252, 373, 745

Ejemplo 40

(1R)-N-((1-etil-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

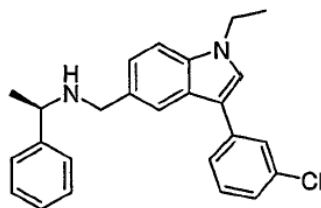


PM 422,544

Masa hallada: 423, 252

Ejemplo 41

(1R)-N-((3-(3-clorofenil)-1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

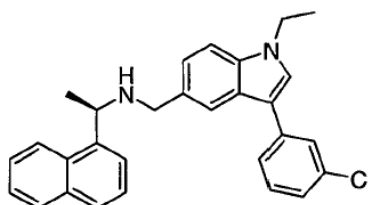


PM 388,94

Masa hallada: 268, 389, 777

Ejemplo 42

(1R)-N-((3-(3-clorofenil)-1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

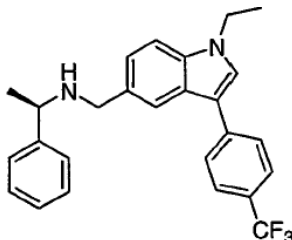


PM 439,00

Masa hallada: 439, 268

Ejemplo 43

(1R)-N-((1-etil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

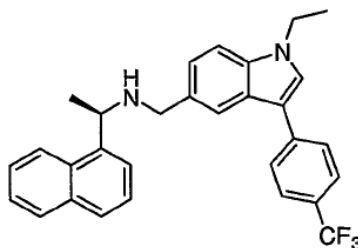


PM 422,491

Masa hallada: 423, 302

Ejemplo 44

(1R)-N-((1-etil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

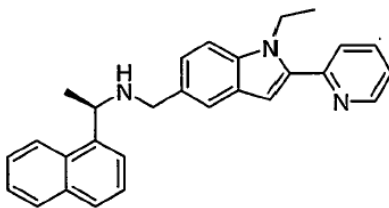


PM 472,551

Masa hallada: 473, 302

Ejemplo 45

(1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

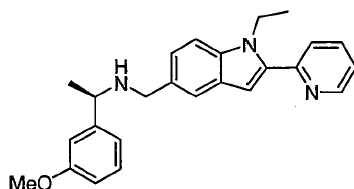


PM 405,542

Masa hallada: 235, 253, 406

Ejemplo 46

(1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina

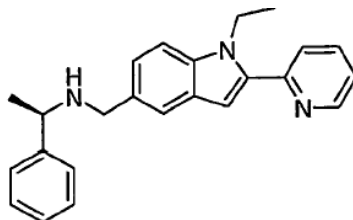


PM 385,508

Masa hallada: 235, 253, 386

Ejemplo 47

(1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

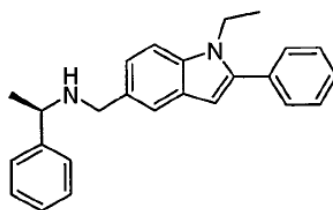


PM 355,483

Masa hallada: 253, 235, 356

Ejemplo 48

(1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina

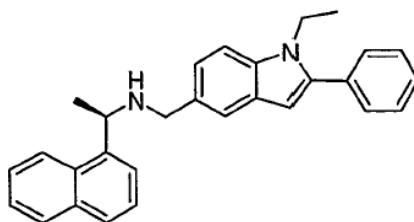


PM 354,494

Masa hallada: 234, 355

Ejemplo 49

(1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina

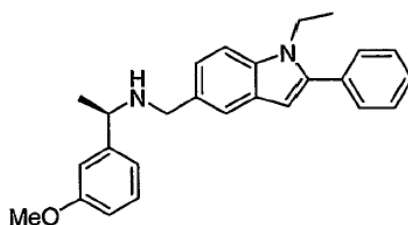


PM 404,5540

Masa hallada: 234, 405

Ejemplo 50

(1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina

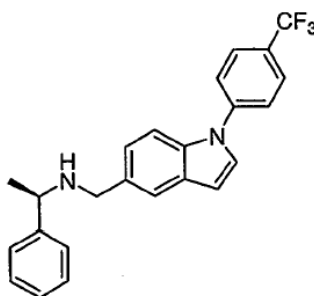


PM 384,52

Masa hallada: 234, 385

Ejemplo 51

(1R)-1-fenil-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina

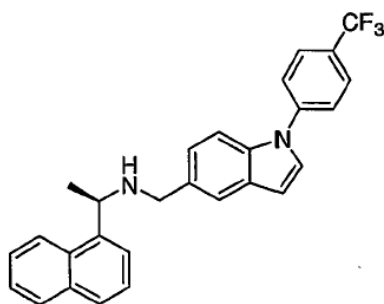


PM 394,438

Masa hallada: 274, 395

Ejemplo 52

(1R)-1-(1-naftalenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina



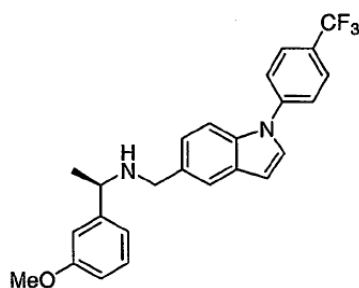
PM 444,498

Masa hallada: 274, 445

Ejemplo 53

5

(1R)-1-(3-(metiloxi)fenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina



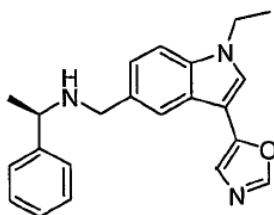
PM 424,464

Masa hallada: 274, 425

Ejemplo 54

10

(1R)-N-((1-etil-3-(1,3-oxazol-5-il)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina



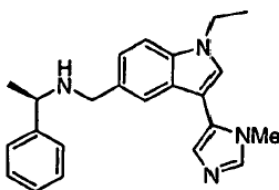
PM 345,444

Masa hallada: 225, 346, 691

Ejemplo 55

15

(1R)-N-((1-etil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina



PM 358,486

Masa hallada: 359, 255

Actividad biológica

Se midieron las actividades de los compuestos de la presente invención sobre receptores de calcio. En una realización, la medición se realizó según el método descrito en el ejemplo 4 de Nemeth *et al.*, documento PCT/US95/13704 (publicación internacional n.º WO96/12697).

Se subclonó un fragmento de *NotI*-Hind-III de 4,0 kb del ADNc (hPCaR) del receptor de Ca^{2+} de células paratiroides humanas en el vector de expresión de mamíferos pCEP4 (Invitrogen) que contenía el gen de resistencia a higromicina como marcador seleccionable. Se transfeció este plásmido en células HEK 293 mediante precipitación con fosfato de calcio. Se hicieron crecer las células transfectadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10% e higromicina (200 $\mu\text{g/ml}$). Se subclonaron colonias resistentes a higromicina y se sometieron a ensayo para detectar ARNm de hPCaR mediante hibridación en disolución usando una sonda de ARN marcada con ^{32}P complementaria a la secuencia de hPCaR (4,0 kb) (Garrett, *et al.*, J. Biol. Chem. 270, 12919-12925 (1995)). Se usó el clon 7 para evaluar los efectos de los compuestos sobre $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Esta línea de células transfectadas de manera estable se denomina HEK 293 4,0-7. Para las mediciones de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, se recuperaron las células de los matraces de cultivo tisular mediante un breve tratamiento con EDTA al 0,02% y luego se lavaron y resuspendieron en PCB que contenía CaCl_2 1 mM y albúmina sérica bovina ("BSA") al 0,1%. Se cargaron las células con fluo-3 mediante incubación durante 30 min. a 37°C, con tampón de células paratiroides (NaCl 126 mM, KCl 4 mM, MgSO_4 1 mM, $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,7 mM, HEPES-NaOH 20 mM (pH 7,45)) que contenía BSA al 0,5% en CaCl_2 1 mM y éster acetoximetílico de fluo-3 2 μM . Posteriormente se lavaron las células, se añadió cada compuesto de prueba a las células y se registró la fluorescencia usando longitudes de onda de excitación y emisión de 485 y 530 nm, respectivamente.

Se sometieron a prueba los siguientes compuestos de la invención según el procedimiento descrito anteriormente y se encontró que tienen una CE_{50} de 10 μM o menos:

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(1-etil-5-indolilmetil)amina;

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina;

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina;

(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(2'-etil-benzotriazol-5-ilmetil)amina;

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)-amina;

(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((1-etilciclopent[b]indol-5-il)metil)amina;

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-((1-metilbencimidazol-5-il)metil)amina;

(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-((1-metilbencimidazol-5-il)metil)amina;

(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina;

(R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina;

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;

(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;

(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina;

(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-((1-etilindol-5-il)metil)amina;

(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina;

(R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina;

(R)-N-(1-((1-naftil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[4,3-b]indol-8-il)metil)amina;

(R)-N-(1-(1-Naftil)fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina;

(1R)-N-(1H-indol-5-ilmetil)-1-(1-naftalenil)etanamina;

(1R)-N-((1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina;

(1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina;

(1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina;

5 Para el tratamiento de trastornos óseos, tales como osteoporosis, secreción excesiva de PTH, tal como hiperparatiroidismo, y similares, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, mediante pulverizador de inhalación, por vía rectal o por vía tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye subcutáneo, intravenoso, intramuscular, intraesternal, técnicas de infusión o por vía intraperitoneal.

10 El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento pretende incluir también la administración profiláctica de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que se cree que necesita tratamiento preventivo, tal como, por ejemplo, dolor, inflamación y similares.

15 El régimen de dosificación para tratar las enfermedades dadas a conocer con los compuestos de esta invención y/o las composiciones de esta invención se basa en una variedad de factores, incluyendo el tipo de enfermedad, la edad, el peso, el sexo, el estado médico del paciente, la gravedad del estado, la vía de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Niveles de dosificación del orden de desde
20 aproximadamente 0,01 mg hasta 30 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 mg hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg son útiles para todos los métodos de uso dados a conocer en el presente documento.

Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse según métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos.

25 Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, una cápsula, un comprimido, una suspensión o un líquido. La composición farmacéutica se prepara preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Por ejemplo, éstas pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg, más preferiblemente desde aproximadamente 5 hasta 150 mg. Una dosis diaria adecuada para un
30 ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores pero, una vez más, puede determinarse usando métodos de rutina.

El principio activo puede administrarse también mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde
35 aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.

Pueden formularse preparaciones inyectables, tales como suspensiones oleaginosas o acuosas inyectables estériles, según se conoce usando agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados. La
40 preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convenientemente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

45 Pueden prepararse supositorios para administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y por tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg
50 administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender tanto como el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para su penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas o pastas) y gotas
55 adecuadas para administración al ojo, oído o nariz.

Para la administración, los compuestos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), comprimirse en comprimidos o encapsularse para administración convencional. Alternativamente, los compuestos de esta invención pueden disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden constituirse en una forma sólida (incluyendo gránulos, polvos o supositorios) o en una forma líquida (por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y píldoras con recubrimientos entéricos.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como agua. Tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y de perfume.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y por tanto pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o una base ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico y luego la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferentes para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar los compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y entonces hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal.

Asimismo, los compuestos de esta invención pueden existir como isómeros, es decir, compuestos de la misma fórmula molecular pero en la que los átomos, en relación entre sí, están dispuestos de manera diferente. En particular, los sustituyentes de alquilo de los compuestos de esta invención se disponen e insertan normal y preferiblemente en las moléculas tal como se indica para cada uno de estos grupos, leyéndose de izquierda a derecha. Sin embargo, en ciertos casos, un experto en la técnica apreciará que es posible preparar los compuestos de esta invención en los que estos sustituyentes están en orientación inversa en relación con los otros átomos en la molécula. Es decir, el sustituyente que va a insertarse puede ser el mismo que el indicado anteriormente excepto porque se inserta en la molécula en la orientación inversa. Un experto en la técnica apreciará que estas formas isoméricas de los compuestos de esta invención deben interpretarse que están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estarilo, haluros de aralquilo como

bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables o solubles en agua o aceite.

Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio o con bases orgánicas.

También se abarcan en el alcance de la presente invención ésteres farmacéuticamente aceptables de un grupo que contiene hidroxilo o ácido carboxílico, incluyendo un éster metabólicamente lábil o una forma de profármaco de un compuesto de esta invención. Un éster metabólicamente lábil es uno que puede producir, por ejemplo, un aumento en los niveles sanguíneos y prolongar la eficacia de la forma no esterificada correspondiente del compuesto. Una forma de profármaco es una que no está en una forma activa de la molécula tal como se administra pero que se convierte en terapéuticamente activa tras alguna biotransformación o actividad *in vivo*, tal como metabolismo, por ejemplo, escisión enzimática o hidrolítica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, tales como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Se han enmascarado aminas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo que se escinden mediante esterases *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) da a conocer profármacos de base de Mannich-ácido hidroxámico, su preparación y uso. Los ésteres de un compuesto de esta invención pueden incluir, por ejemplo, los ésteres metílico, etílico, propílico y butílico, así como otros ésteres adecuados formados entre un resto ácido y un resto que contiene hidroxilo. Los ésteres metabólicamente lábiles pueden incluir, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, iso-propoximetilo, α -metoxietilo, grupos tales como α -((alquiloxi C₁-C₄))etilo; por ejemplo, metoxietilo, etoxietilo, propoxietilo, iso-propoxietilo, etc.; grupos 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, tales como 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo, etc.; grupos alquiltiommetilo C₁-C₃, por ejemplo, metiltiommetilo, etiltiommetilo, isopropiltiommetilo, etc.; grupos aciloximetilo, por ejemplo, pivaloiloximetilo, α -acetoximetilo, etc.; etoxicarbonil-1-metilo; o grupos metilo α -sustituidos con α -aciloxilo, por ejemplo α -acetoxietilo.

Además, los compuestos de la invención pueden existir como sólidos cristalinos que pueden cristalizar en disolventes comunes tales como etanol, N,N-dimetil-formamida, agua o similares. Por tanto, pueden existir formas cristalinas de los compuestos de la invención como solvatos y/o hidratos de los compuestos originales o sus sales farmacéuticamente aceptables. Todas de tales formas deben interpretarse asimismo que se encuentran dentro del alcance de la invención.

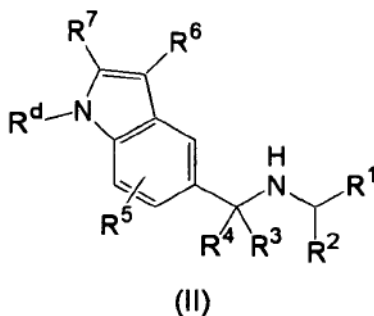
Aunque los compuestos de la invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico activo, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención u otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una única composición.

Lo anterior es meramente ilustrativo de la invención y no pretende limitar la invención a los compuestos dados a conocer. Variaciones y cambios que son obvios para un experto en la técnica pretenden estar dentro del alcance de la invención que se definen en las reivindicaciones adjuntas.

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las características esenciales de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto o sal que tiene la estructura de fórmula (II):



en la que:

- 5 R^1 es R^b ;
- R^2 es alquilo C_{1-8} o haloalquilo C_{1-4} ;
- R^3 es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} ;
- R^4 es H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-8} ;
- 10 R^5 es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, -O-alquilo C_{1-6} , $-NR^aR^d$ o $NR^dC(=O)R^d$;
- R^6 es R^d , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)R^c$, -O-alquilo C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, ciano, nitro, $-NR^aS(=O)_mR^c$ o $-S(=O)_mNR^aR^a$;
- 15 R^7 es R^d , haloalquilo C_{1-4} , $-C(=O)R^c$, -O-alquilo C_{1-6} , $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, ciano, nitro, $-NR^aS(=O)_mR^c$ o $-S(=O)_mNR^aR^a$; o R^6 y R^7 forman juntos un puente saturado o insaturado de 3 a 6 átomos que contiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de N y 0, 1 ó 2 átomos seleccionados de S y O, en el que el puente está sustituido con 0, 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de R^5 ; en el que cuando R^6 y R^7 forman un puente benzo, entonces el puente benzo puede estar adicionalmente sustituido con un puente de 3 ó 4 átomos que contiene 1 ó 2 átomos seleccionados de N y O, en el que el puente está sustituido con 0 ó 1 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-4} ;
- 20 R^a es, independientemente, en cada caso, H, haloalquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-6} ;
- R^b es, independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo, naftilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el fenilo, bencilo o heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro;
- 25 R^c es, independientemente, en cada caso, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , fenilo o bencilo;
- R^d es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el alquilo C_{1-6} , fenilo, bencilo, naftilo y heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro, R^b , $-C(=O)R^c$, $-OR^b$, $-NR^aR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)OR^c$, $-C(=O)NR^aR^a$, $-OC(=O)R^c$, $-NR^aC(=O)R^c$, $-NR^aS(=O)_mR^c$ y $-S(=O)_mNR^aR^a$; y
- 30 m es 1 ó 2.
2. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 es fenilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
- 35 3. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 es bencilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
4. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 es naftilo sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-6} , ciano y nitro.
5. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R^1 es un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros

saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el heterociclo está sustituido con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro.

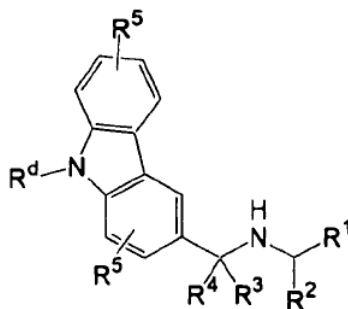
6. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R³ y R⁴ son H.

5 7. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R⁵ es H.

8. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R⁶ es H.

9. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R⁷ es H.

10. Compuesto o sal según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



10 en la que:

R¹ es R^b;

R² es alquilo C₁₋₈ o haloalquilo C₁₋₄;

R³ es H, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₈;

R⁴ es H, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₈;

15 R⁵ es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -NR^aR^d o NR^dC(=O)R^d;

R^a es, independientemente, en cada caso, H, haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₆,

20 R^b es, independientemente, en cada caso, fenilo, bencilo, naftilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el fenilo, bencilo o heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro;

R^c es, independientemente, en cada caso, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, fenilo o bencilo;

25 R^d es, independientemente, en cada caso, H, alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo o un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo, naftilo y heterociclo están sustituidos con 0, 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro, R^b, -C(=O)R^c, -OR^b, -NR^aR^a, -NR^aR^b, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^aR^a, -OC(=O)R^c, -NR^aC(=O)R^c, -NR^aS(=O)_mR^c y -S(=O)_mNR^aR^a; y

m es 1 ó 2.

30 11. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en el que R¹ es fenilo sustituido con 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro.

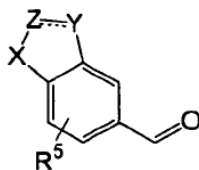
12. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en el que R¹ es bencilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro.

35 13. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en el que R¹ es naftilo sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro.

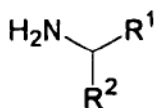
14. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en el que R¹ es un heterociclo de anillo de 5 ó 6 miembros saturado o insaturado que contiene 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de N, O y S, con no más de 2 de los átomos seleccionados de O y S, en el que el heterociclo está sustituido con 1, 2 ó 3

sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₆, ciano y nitro.

15. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en el que uno de R³ o R⁴ es haloalquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₈.
- 5 16. Compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en el que R⁵ es, independientemente, en cada caso, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, -O-alquilo C₁₋₆, -NR^aR^d o NR^dC(=O)R^d.
17. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R⁶ no es H.
18. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que R⁷ no es H.
19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 20. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 como medicamento.
21. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con trastornos óseos o asociadas con secreción excesiva de PTH.
- 15 22. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-18 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de osteoporosis o hiperparatiroidismo.
23. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1 que comprende la etapa de: hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura



- 20 20. siendo X, Y y Z, -NR^d, =CR⁶ - y -CR⁷ =, respectivamente, y definiéndose R⁵ como en la reivindicación 1 con una amina que tiene la estructura



24. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de
(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
25 (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(1-etil-5-indolilmetil)amina,
(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina,
(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina,
(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-(9-etil-6-metoxi-3-carbazolilmetil)amina,
(R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((1-etilciclopent[b]indol-5-il)metil)amina,
30 (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
(R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-2-metil-1,2,5,6-tetrahidropirido[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
(R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
(R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,
(R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-etil-3-carbazolilmetil)amina,

- (R)-N-(1-(1-Naftil)etil)-N-((1-etilindol-5-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((Fenil)etil)-N-((5-etil-5,6,-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((3-Metoxifenil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[3,4-b]indol-8-il)metil)amina,
- (R)-N-(1-((1-naftil)etil)-N-((5-etil-5,6-dihidro-2H-pirano[4,3-b]indol-8-il)metil)amina,
- 5 (R)-N-(1-(Fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(3-Metoxifenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina,
- (R)-N-(1-(1-Naftil)fenil)etil)-N-(9-(3-(N,N-dimetilamino)propil)-3-carbazolilmetil)amina,
- (1R)-N-(1H-indol-5-ilmetil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- 10 (1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(4-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)-metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- 15 (1R)-N-((1-etil-3-(3-((trifluorometil)oxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
- 20 (1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-(metiloxi)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(3-fluorofenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((3-(3-clorofenil)-1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- 25 (1R)-N-((3-(3-clorofenil)-1-etil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(4-trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
- 30 (1R)-N-((1-etil-2-(2-piridinil)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina,
- (1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-2-fenil-1H-indol-5-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina,
- (1R)-1-fenil-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina,
- 35 (1R)-1-(1-naftalenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina,
- (1R)-1-(3-(metiloxi)fenil)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-indol-5-il)metil)etanamina,
- (1R)-N-((1-etil-3-(1,3-oxazol-5-il)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina, y

(1R)-N-((1-etil-3-(1-metil-1H-imidazol-5-il)-1H-indol-5-il)metil)-1-feniletanamina.