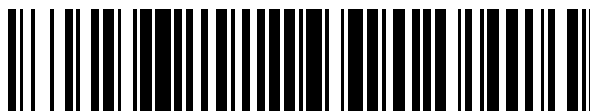


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 951**

51 Int. Cl.:

C07C 229/46	(2006.01)	C07C 229/16	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01)	C07C 237/36	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)	C07C 323/52	(2006.01)
A61K 31/216	(2006.01)	C07D 257/04	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01)		
A61P 3/14	(2006.01)		
A61P 5/18	(2006.01)		
A61P 13/12	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07C 217/54	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2009 E 09808287 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2341044**

54 Título: **Derivado de cicloalquilamina**

30 Prioridad:

22.08.2008 JP 2008213843

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.04.2014

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**MARUMOTO, SHINJI;
NISHIMATA, TOYOKI;
EBISAWA, MASAYUKI;
ASOH, YUSUKE;
FUKUSHIMA, YASUO y
KATO, MIKIO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 453 951 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Derivado de cicloalquilamina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de cicloalquilamina novedosos que tienen una acción de activación del receptor sensor de calcio (CaSR) excelente.

Técnica anterior

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona polipeptídica que consiste en 84 residuos de aminoácidos segregada por el paratiroides y tiene una función en el mantenimiento de la homeostasis de la concentración de calcio en sangre

10 El aumento en la concentración de PTH en la sangre aumenta la concentración de calcio en la sangre mediante una acción de elución de calcio potenciada del hueso a la sangre, una acción de reabsorción de calcio potenciada en el túbulo renal o similares La concentración de PTH en la sangre y la concentración de calcio en la sangre tienen una relación estrecha, y disminuciones en la concentración de calcio en la sangre potencian la secreción de PTH desde la glándula paratiroidea, mientras que aumentos en la concentración de calcio en la sangre suprimen la secreción de PTH desde la glándula paratiroidea. Con dicho sistema de retroalimentación, la concentración de calcio en la sangre está controlada estrictamente dentro de un determinado intervalo. Se considera que el receptor sensor de calcio (CaSR) que existe en la membrana celular de la glándula paratiroidea es el que cambia principalmente sentidos en la concentración de calcio en la sangre.

20 El CaSR es uno de los siete receptores acoplados a proteína G transmembranarios. Se sabe que cuando el CaSR de las células paratiroides se activa por el calcio extracelular, aumenta la concentración de calcio en la célula y disminuye la secreción de PTH.

25 Se sabe que a menudo hiperparatiroidismo secundario se observa en pacientes con insuficiencia renal y la secreción de PTH se facilita en continuo al disminuir la función renal. Se considera que en hiperparatiroidismo secundario, el desequilibrio entre la concentración de PTH y la concentración de calcio en la sangre es una causa de arteriosclerosis e infarto de miocardio derivados de osteodistrofia renal y calcificación del sistema cardiovascular.

30 Los agentes terapéuticos convencionales contra hiperparatiroidismo secundario fueron principalmente preparaciones de vitamina D. Aunque la administración de preparaciones de vitamina D suprime la secreción de PTH desde la glándula paratiroidea, potencia la absorción de calcio desde el intestino, limitando de este modo la dosificación debido a asuntos relacionados con aumentos en la concentración de calcio en sangre. Por lo tanto, la administración de preparaciones de vitamina D, de forma desventajosa, no ha logrado mostrar un efecto terapéutico suficiente.

35 Por otra parte, los agentes de activación (agonistas) del CaSR tienen un mecanismo de acción en el que el agente de activación del CaSR ejerce su acción sobre el CaSR de la glándula paratiroidea mejorando la sensibilidad del receptor al calcio en la sangre, suprimiendo de este modo la secreción de PTH desde la glándula paratiroidea, lo que proporciona disminuciones en la concentración de calcio en la sangre como acción secundaria. En consecuencia, puede esperarse que la concentración de PTH en la sangre se reduzca sin causar un aumento en la concentración de calcio en la sangre. Por lo tanto, un agente que tiene una acción de activación (agonista) del CaSR se espera que sea un agente terapéutico contra hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia y similares.

40 En años recientes, se ha usado cinacalcet, que se desarrolló como agente de activación (agonista) del CaSR (por ejemplo, véase el Documento de patente 1), como agente terapéutico novedoso contra hiperparatiroidismo en el sector clínico. No obstante, ya que el cinacalcet es desventajoso en términos de su eficacia y seguridad, es deseable la creación de un agente de activación (agonista) del CaSR con potencia elevada y seguridad elevada (véase el Documento no patente 1, el Documento de patente 1 y el Documento de patente 2). Además, aunque se divulga un compuesto de arilalquilamina que tiene acción de activación (agonista) del CaSR (Documento de patente 3), este difiere del compuesto de la presente invención en su estructura.

45 Documentos de la técnica anterior: documentos de patente

[Documento de patente 1] Publicación internacional N° WO 1994/18959

[Documento de patente 2] Publicación internacional N° WO 1996/12697

[Documento de patente 3] Publicación internacional N° WO 2005/115975

[Documento de patente 4] Publicación internacional N° WO 2009/065406

50 Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] N. Nagano, Pharmacol. Ther., 2006, Mar, 109 (3), 339-365.

Sumario de la invención

Problemas a solucionar por la invención

5 El agente de activación (agonista) del CaSR conocido actualmente es insatisfactorio en términos de su eficacia y seguridad y, por lo tanto, se esperaba con interés un agente de activación (agonista) del CaSR que tuviera una eficacia y una seguridad excelentes.

Medios para solucionar los problemas

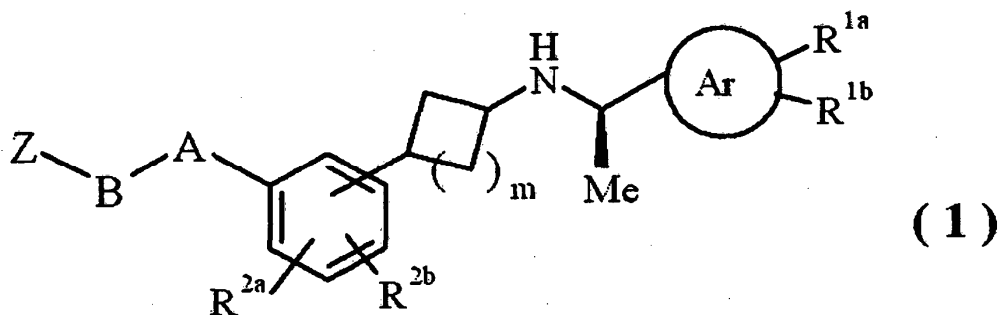
10 Los inventores de la presente invención han realizado amplios estudios sobre síntesis para obtener un agente terapéutico contra hiperparatiroidismo secundario que tenga una acción de activación (agonista) del CaSR excelente, así como excelente estabilidad metabólica, seguridad y similares. Como resultado, se ha hallado un derivado de cicloalquilamina novedoso que tiene la fórmula general (1), que tiene una acción de activación (agonista) del CaSR excelente y tiene cualidades excelentes tales como capacidad de absorción oral, estabilidad metabólica, solubilidad en agua, seguridad o similares, dando lugar, de este modo, a que se complete la presente invención.

15 La presente invención proporciona un medicamento que comprende un derivado de cicloalquilamina novedoso representado por la fórmula general (1), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que muestra una acción de activación (agonista) del CaSR excelente.

Es decir, la presente invención proporciona

(1) un compuesto representado por la formula general (1) siguiente:

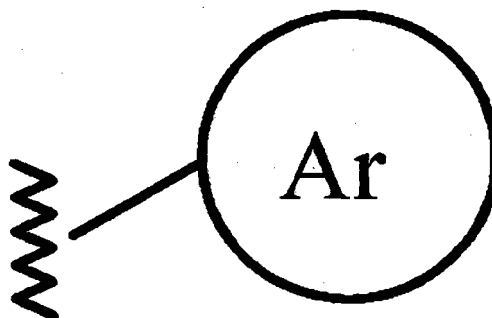
[producto químico 1]



20

[en la que, la estructura parcial:

[producto químico 2]



en la fórmula general (1) representa un grupo fenilo o un grupo naftilo;

25 R^{1a} y R^{1b} son iguales o son diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alcoxi C1-C6;

R^{2a} y R^{2b} son iguales o son diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-C6;

30 A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo $-NR^3-$, un grupo $-NR^3C(=O)-$, un grupo $-NR^3-S(O)_2-$ o un grupo $-S(O)_n-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo acilo

C1-C4 y n representa 0, 1 o 2);

B representa un enlace sencillo, un grupo alcano C1-C4-diilo o un grupo cicloalcano C3-C4-diilo;

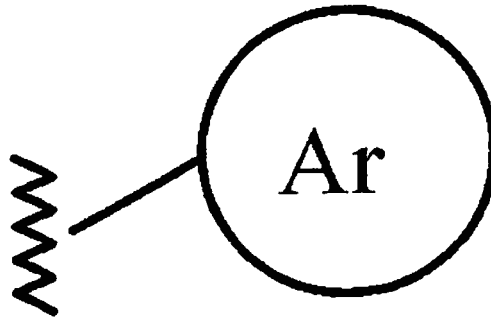
Z representa un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo (con la condición de que cuando Z sea un grupo carboxi, B no es un enlace sencillo); y

5 m representa 2],

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(2) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1), en el que la estructura parcial:

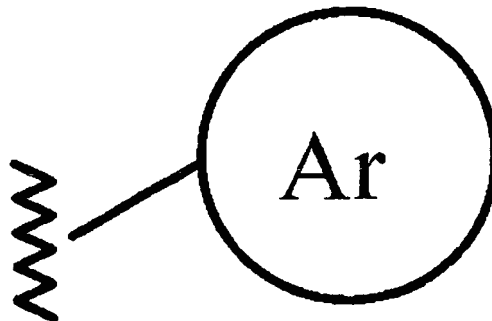
[producto químico 3]



10 en la fórmula general (1) es un grupo naftilo;

(3) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1), en el que la estructura parcial:

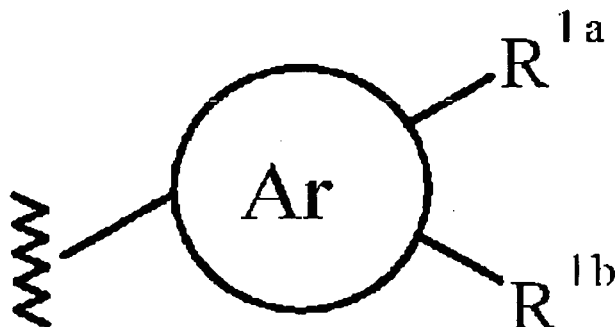
[producto químico 4]



en la fórmula general (1) es un grupo naftalen-1-ilo;

15 (4) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1), en el que la estructura parcial:

[producto químico 5]



en la fórmula general (1) es un grupo 4-fluoronaftalen-1-ilo;

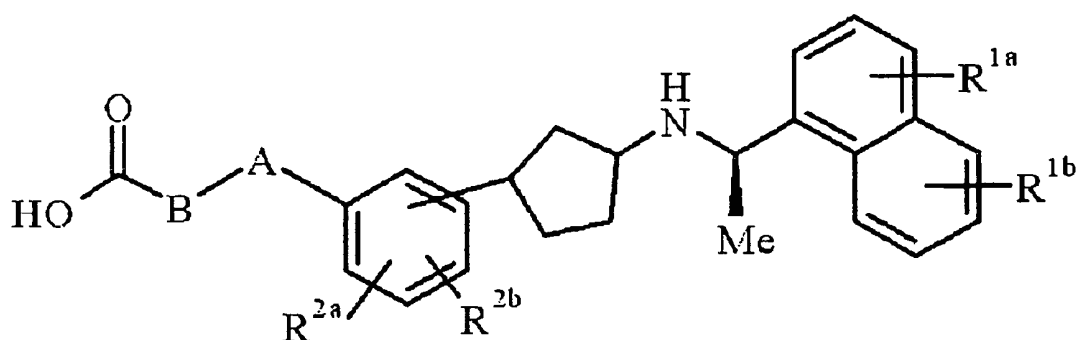
(5) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4), en el que B es un enlace sencillo o un grupo alcano C1-C4-diilo;

5 (6) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4), en el que B es un enlace sencillo, un grupo metileno o un grupo propano-2,2-diilo;

(7) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (6), en el que Z es un grupo carboxilo;

(8) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1) representado por la fórmula general (1-a-2) siguiente:

10 [producto químico 6]

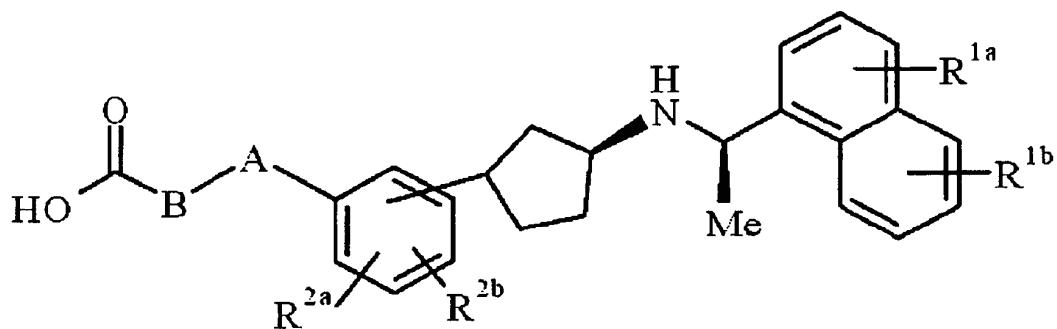


(1-a-2)

[en la que, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, A y B representan lo mismo que en (1), con la condición de que B no sea un enlace sencillo], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

15 (9) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1) representado por la fórmula general (1-a-2a) siguiente:

[producto químico 7]



(1-a-2a)

[en la que, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, A y B representa lo mismo que en (1), con la condición de que B no es un enlace sencillo], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

20 (10) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (9), en el que el grupo fenileno, que es una estructura parcial de la fórmula general (1-a-2a), está en la posición m o p;

(11) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (10), en el que R^{1a} y R^{1b} son iguales o diferentes uno de otro y son un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo

C1-C4;

(12) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (10), en el que R^{1a} y R^{1b} son iguales o diferentes uno de otro y son un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno;

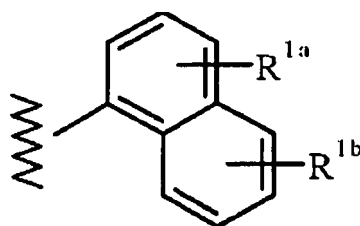
5 (13) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (10), en el que R^{1a} es un grupo halógeno y R^{1b} es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno;

(14) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (10), en el que R^{1a} es un grupo halógeno y R^{1b} es un átomo de hidrógeno;

(15) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (10), en el que R^{1a} es un grupo fluoro y R^{1b} es un átomo de hidrógeno;

10 (16) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según una cualquiera de (8) a (10), en el que la estructura parcial:

[producto químico 8]



en la fórmula general (1-a-2) o (1-a-2a)) es un grupo 4-fluoronaftalen-1-ilo;

15 (17) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4) y (8) a (16), en el que R^{2a} y R^{2b} son iguales o son diferentes uno de otro y son un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi C1-C4;

20 (18) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4) y (8) a (16), en el que R^{2a} y R^{2b} son iguales o son diferentes uno de otro y son un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo C1-C4;

(19) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4) y (8) a (18), en el que A es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo $-NR^3C(=O)-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno);

25 (20) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4) y (8) a (18), en el que A es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno;

(21) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (4) y (8) a (18), en el que A es un grupo $-NR^3-$ o un grupo $-S(O)_n-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo acilo C1-C4 y n representa 0, 1 o 2);

30 (22) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (21), en el que B es un grupo alcano C1-C4-diilo;

(23) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (8) a (21), en el que B es un grupo metileno o un grupo propano-2,2-diilo;

(24) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1) seleccionado del grupo que consiste en:

35 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,

N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,

N-{4-[3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil}glicina,

ácido {3-[3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,

ácido {4-[3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,

40 ácido 3-{4-[3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico,

- ácido {4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido 2-metil-2-{4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico,
 ácido {3-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido 2-metil-2-{3-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico,
 5 ácido {2-fluoro-4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(3-clorofenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 10 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {3-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,
 N-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 ácido 3-{4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico,
 15 ácido 2-{4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico,
 ácido {2-metil-4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 N-{4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina,
 N-{4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}tioacético,
 20 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}tioacético,
 N-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina y
 N-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina o una sal
 farmacológicamente aceptable de los mismos;
- (25) el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según (1) seleccionado del grupo que
 25 consiste en:
- N-{4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil}glicina,
 ácido {3-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,
 ácido 3-{4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico,
 30 ácido {4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido 2-metil-2-{4-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico,
 ácido {3-[3-[[1R]-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético,
 35 ácido {3-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,
 ácido {4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético,
 ácido 3-{4-[3-[[1R]-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico,

ácido 2-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico y

ácido ({4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}tio)acético o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos;

(26) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable según (1) seleccionado del grupo que consiste en:

5 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,

ácido {3-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,

ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,

ácido 3-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}propanoico,

ácido 2-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico y

10 ácido ({4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}tio)acético o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos;

(27) un medicamento que comprende el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (26) como ingrediente activo;

15 (28) una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (26) y un vehículo farmacológicamente aceptable;

(29) un compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (26) para usar en el tratamiento de hiperparatiroidismo;

(30) un compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (26) para usar en el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario;

20 (31) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo según uno cualquiera de (1) a (26) para usar en el tratamiento de hiperparatiroidismo primario;

(32) un compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (26) para usar en el tratamiento de osteodistrofia renal;

25 (33) un compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de (1) a (26) para usar en el tratamiento de hipercalcemia.

Efecto de la invención

Los derivados de cicloalquilamina novedosos representados por la fórmula general (1) de la presente invención tienen una acción de activación (agonista) del CaSR excelente y muestra capacidad de absorción oral, concentración en plasma y retención en la sangre altas, mostrando de este modo una acción farmacológica excelente. Además, el compuesto de la formula general (1) de la presente invención es excelente en disposición tal como biodistribución, retención en la sangre o similares, y su seguridad frente a órganos tales como el riñón, el hígado o similares es alta.

35 En consecuencia, los derivados de cicloalquilamina representados por la fórmula general (1) de la presente invención son útiles como medicamento y son útiles como agente terapéutico especialmente contra hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia o similares.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 muestra valores de área de concentración de ión calcio reducida en la sangre para el compuesto del Ejemplo 7 y el compuesto del Ejemplo 24;

40 La Fig. 2 muestra valores de área de concentración de ión calcio reducida en la sangre para el compuesto del Ejemplo 8 y el compuesto del Ejemplo 25;

La Fig. 3 muestra valores de área de concentración de ión calcio reducida en la sangre para el compuesto del Ejemplo 10 y el compuesto del Ejemplo 17 y

La Fig. 4 muestra valores de área de concentración de ión calcio reducida en la sangre para el compuesto del Ejemplo 11 y el compuesto del Ejemplo 31.

45

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación se explicarán los sustituyentes usados en el presente documento.

(1) Un "grupo halógeno" significa un grupo flúor, un grupo cloro y un grupo bromo, preferentemente un grupo flúor y un grupo cloro.

5 (2) Un "grupo alquilo C1-C4" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo o similares. Un "grupo alquilo C1-C6" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo o similares, además de los ejemplos del "grupo alquilo C1-C4" mencionado anteriormente. Como "grupo alquilo C1-C4" y "grupo alquilo C1-C6" son preferentes un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo y un grupo terc-butilo y son más preferentes un grupo metilo y un grupo etilo.

10 (3) Un "grupo alcoxi C1-C4" significa un grupo alquil C1-C4-oxi formado a partir del "grupo alquilo C1-C4" mencionado anteriormente y representa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi o similares. Un "grupo alcoxi C1-C6" significa un grupo alquil C1-C6-oxi formado a partir del "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo n-pentiloxi, un grupo n-hexiloxi o similares, además de los ejemplos del "grupo alcoxi C1-C4" mencionado anteriormente. Como el "grupo alcoxi C1-C4" y el "grupo alcoxi C1-C6" son preferentes un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi y un grupo terc-butoxi y son más preferentes un grupo metoxi y un grupo etoxi.

15 (4) Un "grupo halogenoalquilo C1-C6" significa un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C6" mencionado anteriormente está sustituido con los mismos o con distintos 1 a 5 grupos halógenos y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 6-fluorohexilo o similares, preferentemente un grupo difluorometilo y un grupo trifluorometilo.

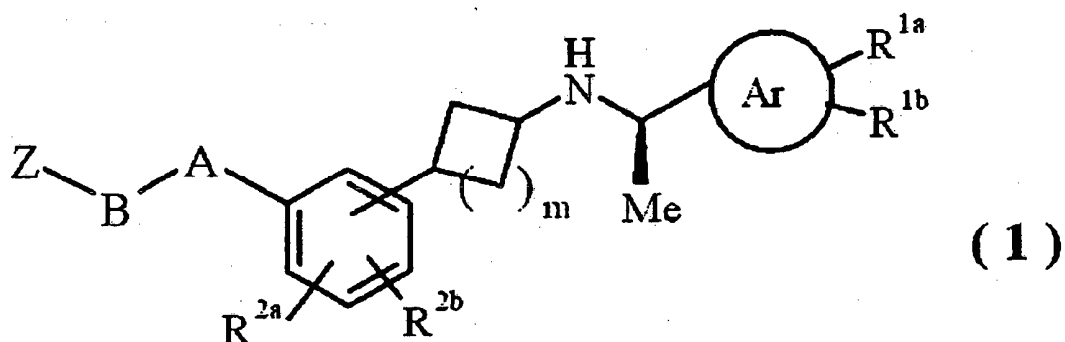
20 (5) Un "grupo acilo C1-C4" significa, por ejemplo, un grupo formilo, un grupo acetilo, un grupo propionilo y un grupo butanoilo, preferentemente un grupo acetilo.

25 (6) Un "grupo alcano C1-C3-diilo" significa un grupo divalente formado a partir de un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propano-1,3-diilo, un grupo propano-1,2-diilo, un grupo propano-1,1-diilo y un grupo propano-2,2-diilo. Un "grupo alcano C1-C4-diilo" significa un grupo divalente formado a partir de un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 4 átomos de carbono y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo butano-1,4-diilo, un grupo butano-1,3-diilo, un grupo butano-1,2-diilo, un grupo butano-1,1-diilo, un grupo butano-2,2-diilo, un grupo butano-2,3-diilo o similares, además del ejemplo del "grupo alcano C1-C3-diilo". Como el grupo "alcano C1-C3-diilo" y el "grupo alcano C1-C4-diilo" son preferentes un grupo metileno, un grupo etileno y un grupo propano-2,2-diilo y son más preferentes un grupo metileno y un grupo propano-2,2-diilo.

30 (7) Un "grupo cicloalcano C3-C4-diilo" significa un grupo divalente formado a partir de un grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 4 átomos de carbono y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un grupo ciclopropano-1,1-diilo, un grupo ciclopropano-1,2-diilo, un grupo ciclobutano-1,1-diilo, un grupo ciclobutano-1,2-diilo y un grupo ciclobutano-1,3-diilo. Respecto al "grupo cicloalcano C3-C4-diilo", son preferentes un grupo ciclopropano-1,1-diilo y un grupo ciclobutano-1,1-diilo.

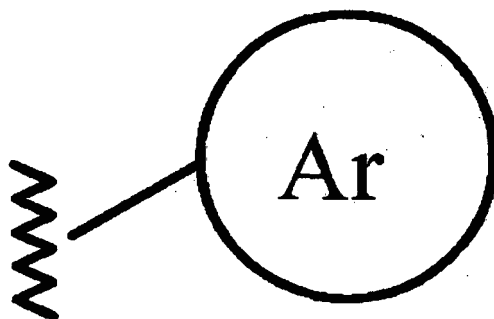
A continuación se explicarán en detalle compuestos de la fórmula general (1).

45 [producto químico 9]



La estructura parcial:

[producto químico 10]

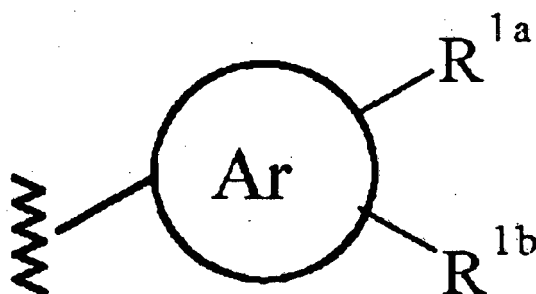


- 5 en la fórmula general (1), representa un grupo fenilo o un grupo naftilo, preferentemente un grupo naftilo, y de modo particularmente preferente un grupo naftalen-1-ilo.

- 10 R^{1a} y R^{1b} , en la fórmula general (1), son iguales o diferentes uno de otro, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alcoxi C1-C6; Como R^{1a} y R^{1b} son preferentes un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo metilo y un grupo etilo y son más preferentes un átomo de hidrógeno y un grupo halógeno. R^{1a} y R^{1b} son iguales o diferentes uno de otro y son preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo C1-C4; y R^{1a} y R^{1b} son lo mismo o son diferentes uno de otro y son más preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno. Además, preferentemente R^{1a} es un grupo halógeno y R^{1b} es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno, más preferentemente R^{1a} es un grupo halógeno y R^{1b} es un átomo de hidrógeno y aún más preferentemente R^{1a} es un grupo fluoro y R^{1b} es un átomo de hidrógeno.

- 15 La estructura parcial:

[producto químico 11]



en la fórmula general (1), es preferentemente un grupo 4-fluoronaftalen-1-ilo;

- 20 R^{2a} y R^{2b} , en la fórmula general (1), son iguales o diferentes uno de otro, y representan un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-C6; Como grupo preferente para R^{2a} y R^{2b} puede mencionarse, a este respecto, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi C1-C4 o similares; y

son preferentes un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno y un grupo alquilo C1-C4 y son más preferentes un átomo de hidrógeno y un grupo halógeno.

5 A, en la fórmula general (1), representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo $-NR^3$ -, un grupo $-NR^3C(=O)-$, un grupo $-NR^3-S(O)_2-$ o un grupo $-S(O)_n-$ (en los que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo acilo C1-C4 y n representa 0, 1 o 2);

10 Como A, son preferentes un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo $-NR^3$ -, un grupo $-NR^3C(=O)-$ y un grupo $-S(O)_n-$ (en los que R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C4 y n representa 0); un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo $-NR^3$ -, un grupo $-NR^3C(=O)-$ y un grupo $-S(O)_n-$ (en los que R^3 representa un átomo de hidrógeno y n representa 0) y son aún más preferentes un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo $-NR^3C(=O)-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno).

Como A, son particularmente preferentes un enlace sencillo y un átomo de oxígeno.

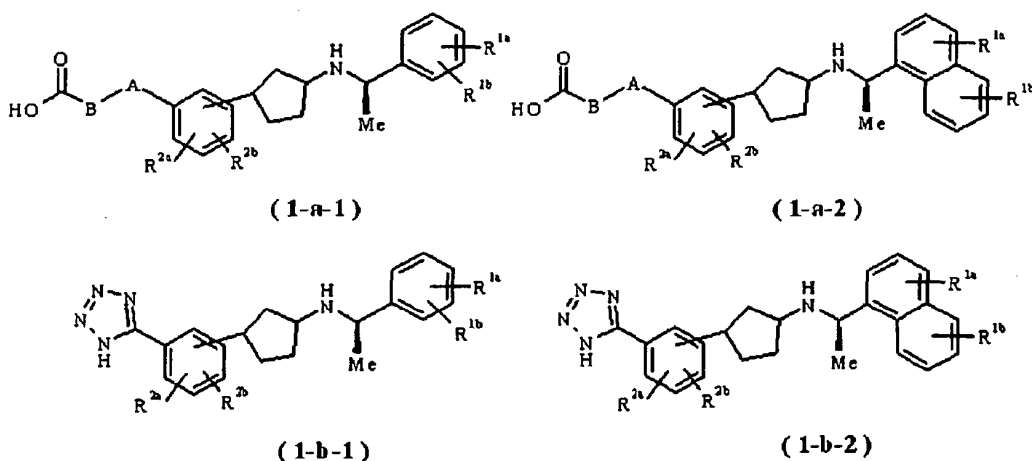
B, en la fórmula general (1), representa un enlace sencillo, un grupo alcano C1-C4-diilo o un grupo cicloalcano C3-C4-diilo; Como B, son preferentes un enlace sencillo y un grupo alcano C1-C4-diilo y son más preferentes un enlace sencillo, un grupo metileno y un grupo propano-2,2-diilo.

15 Z, en la fórmula general, representa un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo (con la condición de que cuando Z sea un grupo carboxilo, B no sea un enlace sencillo). Como Z, es preferente un grupo carboxi.

m, en la fórmula general (1) representa 2.

Como compuestos de la fórmula general (1), los compuestos representados por las fórmulas generales (1-a-1), (1-a-2), (1-b-1) y (1-b-2) siguientes:

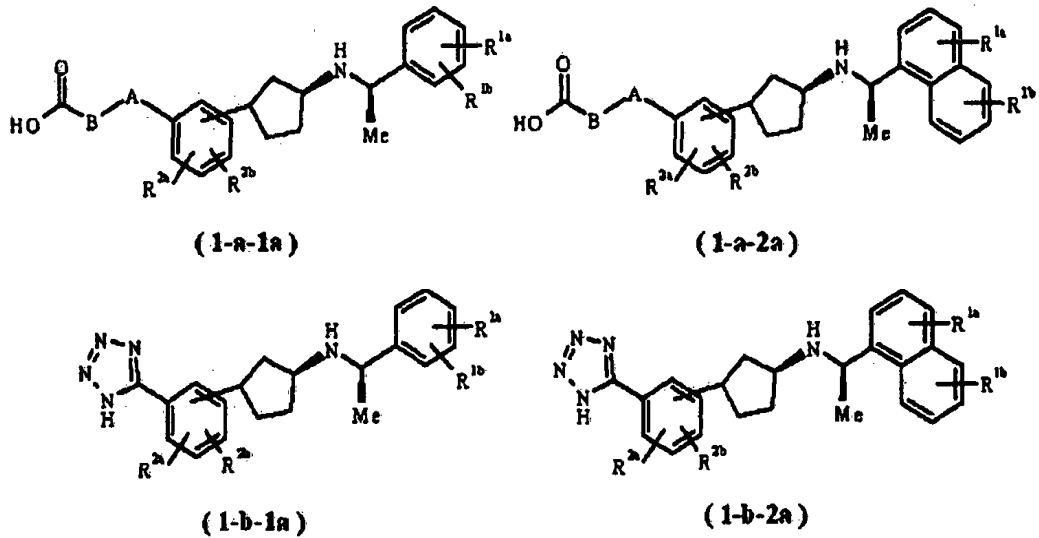
20 [producto químico 12]



(en las que A, B, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} y R^{2b} representan lo mismo que anteriormente) pueden mencionarse como compuestos preferentes.

25 Además, como compuestos de la fórmula general (1), los compuestos representados por las fórmulas generales (1-a-1a), (1-a-2a), (1-b-1a) y (1-b-2a) siguientes:

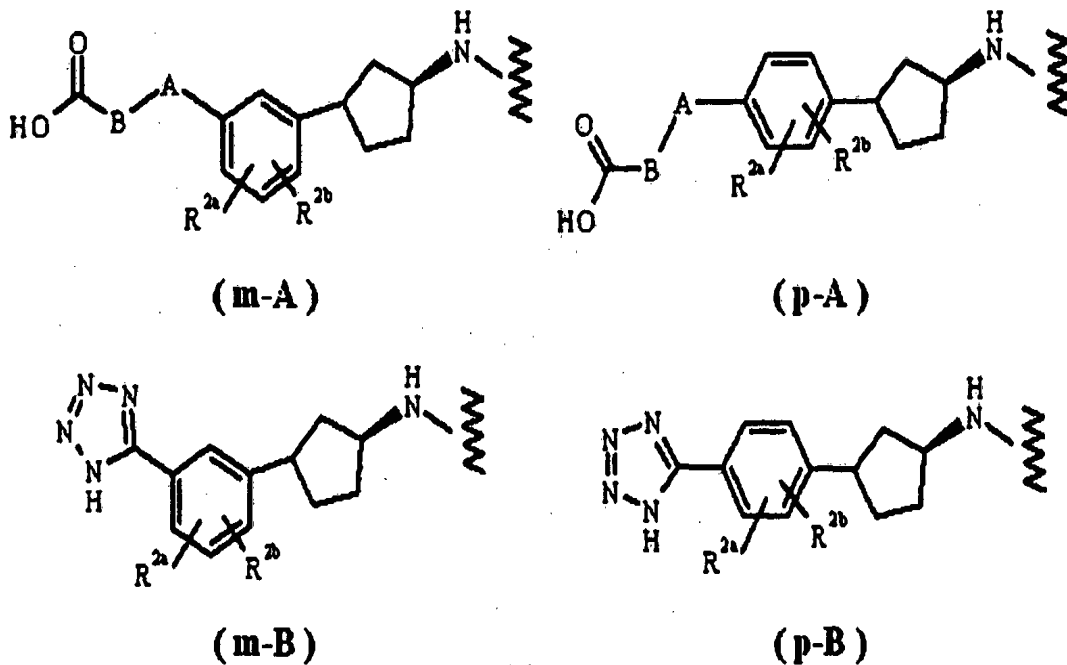
[producto químico 13]



(en las que A, B, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} representan lo mismo que anteriormente) pueden mencionarse como compuestos preferentes.

5 Además, respecto a los grupos fenileno del lado izquierdo, que son las estructuras parciales de las fórmulas generales (1-a-1a), (1-a-2a), (1-b-1a) y (1-b-2a) mencionadas anteriormente, las representadas por las fórmulas (m-A), (p-A), (m-B) y (p-B) siguientes que están en la posición m o p:

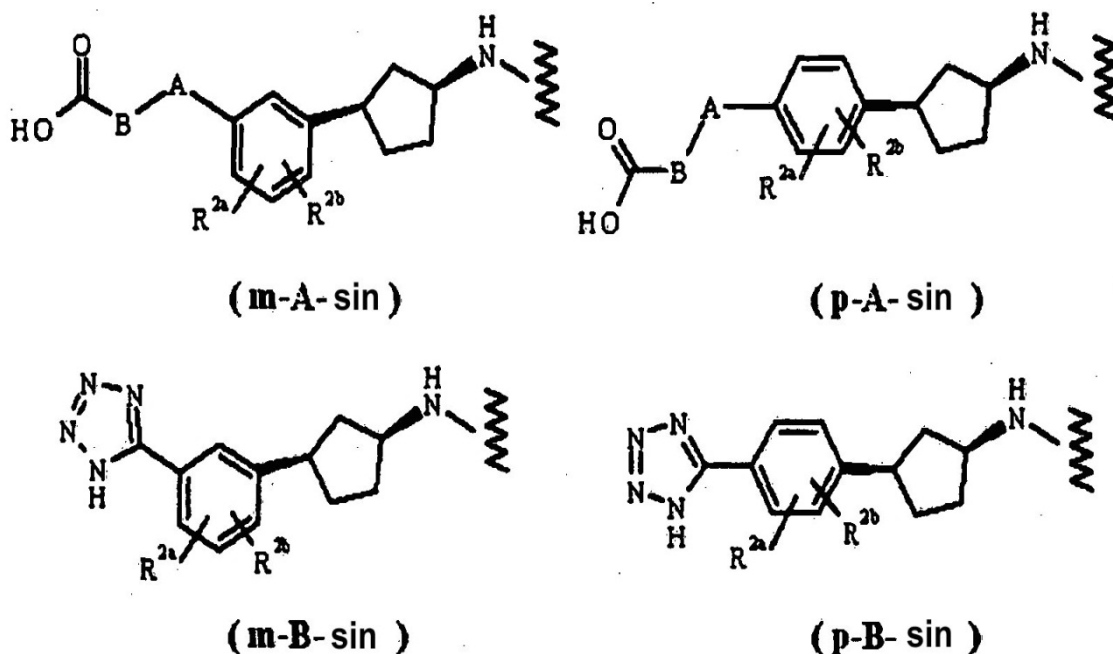
[producto químico 14]



(en las que A, B, R^{2a} y R^{2b} representan lo mismo que anteriormente) son preferentes;

10 y las representadas por las fórmulas (m-A-sin), (p-A-sin), (m-B-sin) y (p-B-sin) siguientes:

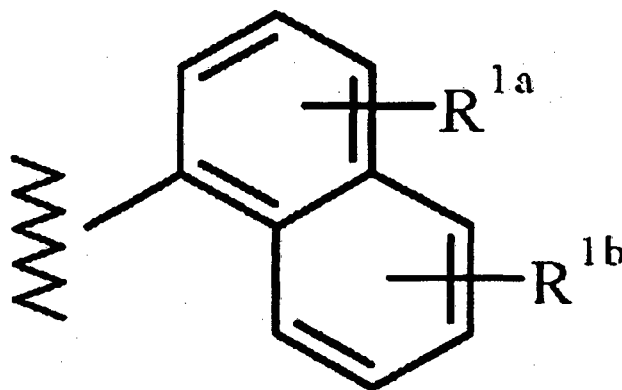
[producto químico 15]



(en las que A, B, R^{2a} y R^{2b} representan lo mismo que anteriormente) son más preferentes.

Las realizaciones preferentes de A, B, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} en las formulas generales (1-a-1), (1-a-2), (1-b-1), (1-b-2), (1-a-1a), (1-a-2a), (1-b-1a), (1-b-2a), (m-A), (p-A), (m-B), (p-B), (m-A-sin), (p-A-sin), (m-B-sin) y (p-B-sin) mencionadas anteriormente son similares a las realizaciones preferentes de A, B, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} y R^{2b} en la fórmula general (1). La estructura parcial:

[producto químico 16]



en las fórmulas generales (1-a-2), (1-b-2), (1-a-2a) y (1-b-2a) es preferentemente un grupo 4-fluoronaftalen-1-ilo.

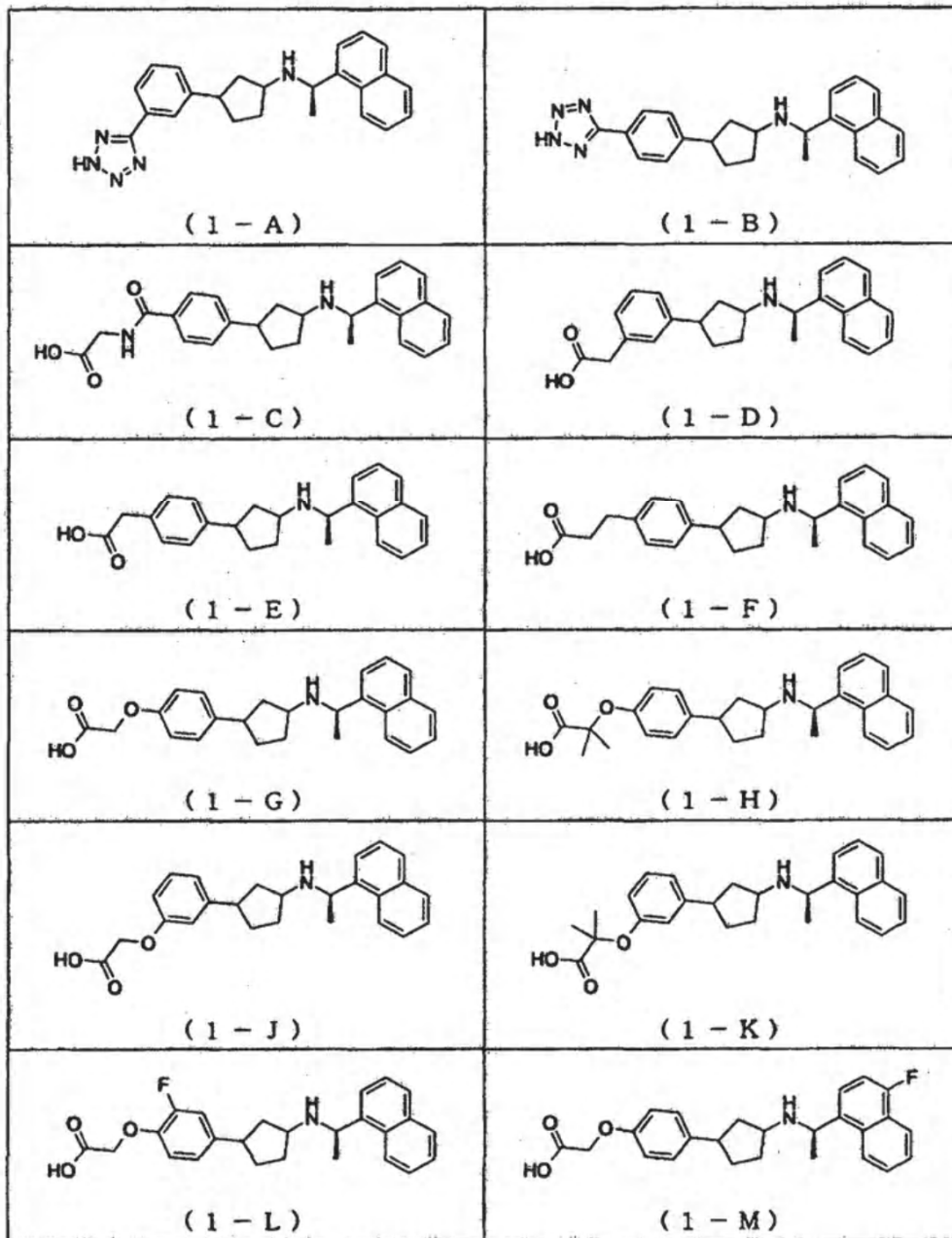
10 En las fórmulas generales (1-a-1), (1-a-2), (1-a-1a), (1-a-2a), (m-A), (p-A), (m-A-sin) y (p-A-sin), B no es un enlace sencillo.

Respecto a los compuestos preferentes de la fórmula general (1), pueden mencionarse compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:

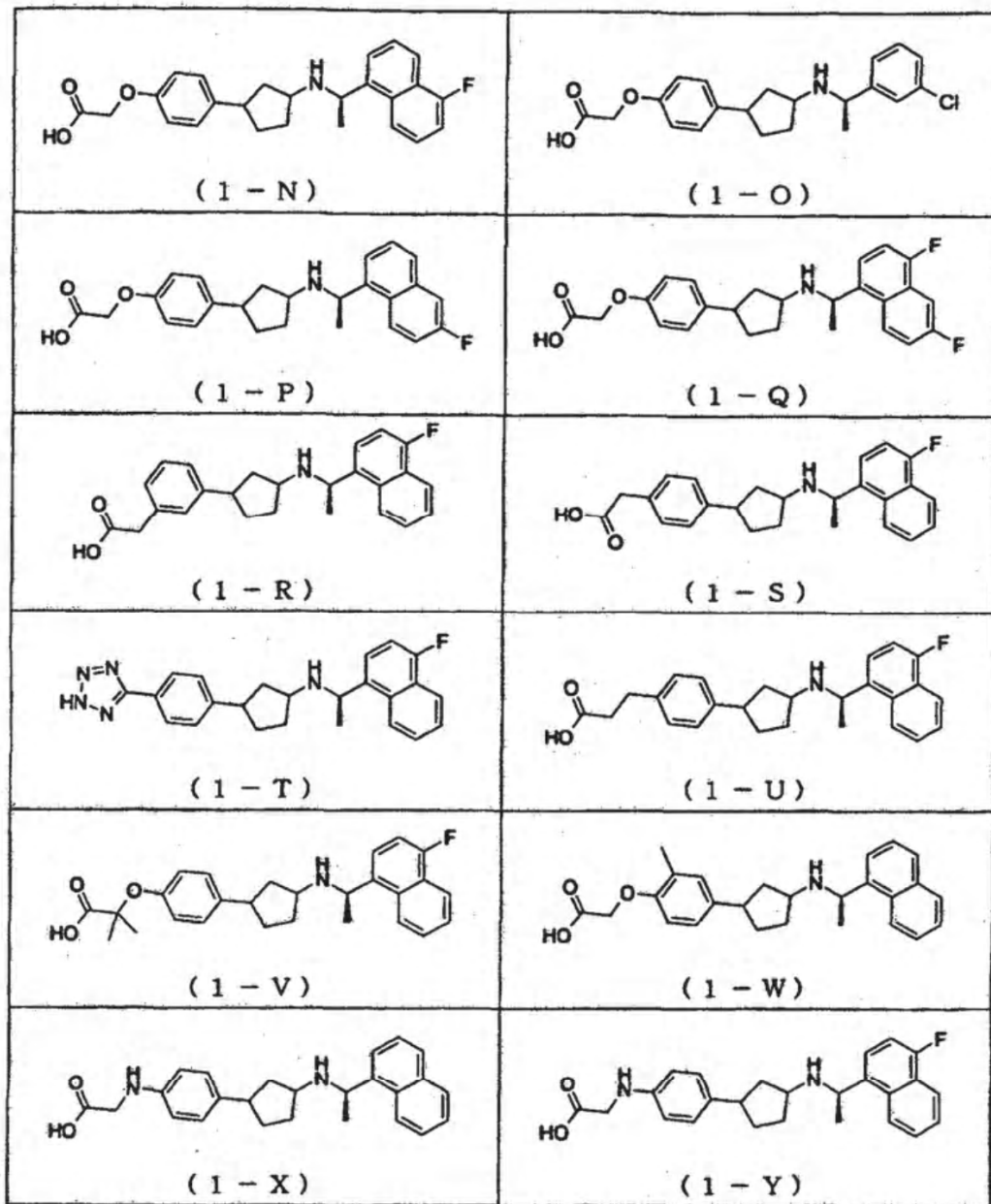
- 15 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 N-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina,
 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,

- ácido 3-{4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}propanoico,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido 2-metil-2-{4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}propanoico,
 ácido {3-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 5 ácido 2-metil-2-{3-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}propanoico,
 ácido {2-fluoro-4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(3-clorofenil)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 10 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {3-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,
 N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 15 ácido 3-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}propanoico,
 ácido 2-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico,
 ácido {2-metil-4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 N-{4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}glicina,
 N-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}glicina,
 20 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}tio}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}tio}acético,
 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina, y
 N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina o una sal
 farmacológicamente aceptable de los mismos.
- 25 Además, como otra realización de los compuestos preferentes mencionados anteriormente de la fórmula general (1), pueden mencionarse compuestos seleccionados de la Tabla 1-1 siguiente a la Tabla 1-3 o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos; no obstante, la presente invención no estará limitada a estos compuestos.

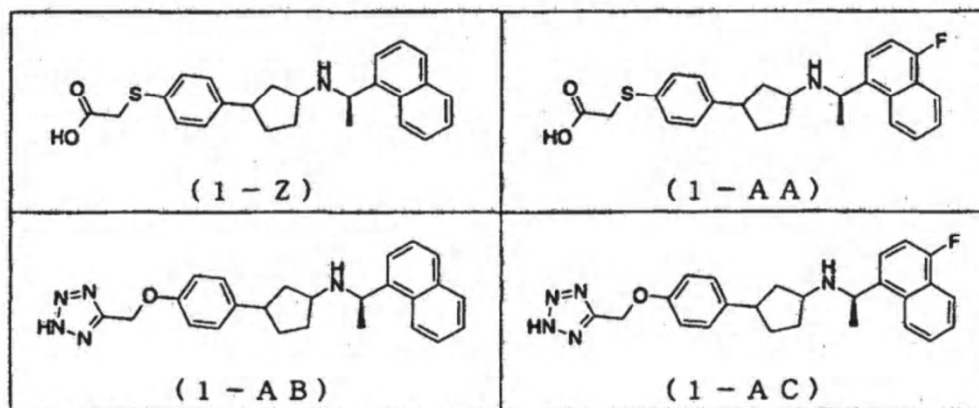
[Tabla 1-1]



[Tabla 1-2]



[Tabla 1-3]

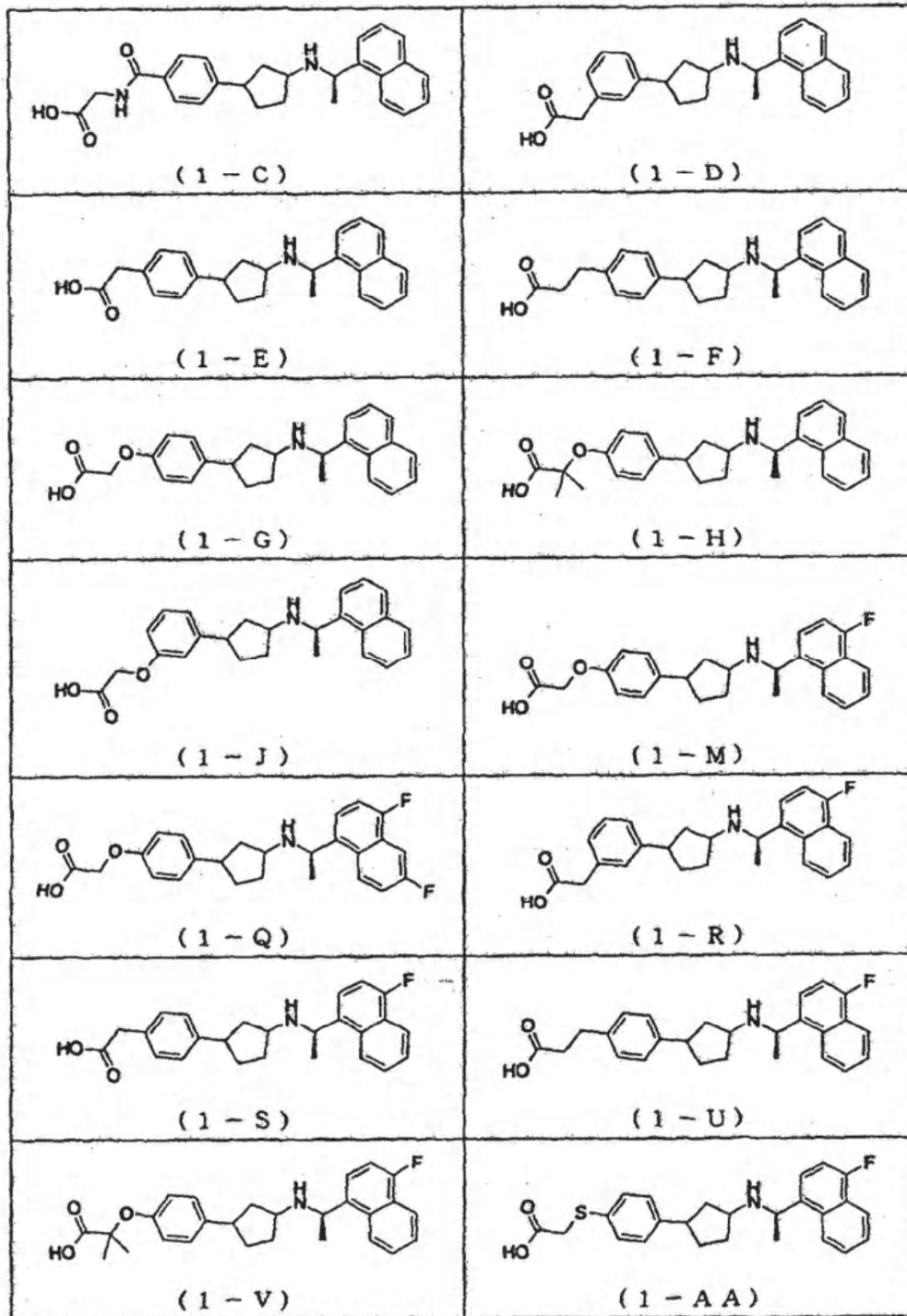


Como ejemplos específicos de compuestos más preferentes de la fórmula general (1), pueden mencionarse

- 5 compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:
- N-{4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]benzoil}glicina,
 ácido {3-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,
 ácido 3-{4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}propanoico,
 10 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido 2-metil-2-{4-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}propanoico,
 ácido {3-[3-{{(1R)-1-(naftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}acético,
 15 ácido {3-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,
 ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,
 ácido 3-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}propanoico,
 ácido 2-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico
 20 y ácido (({4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}tio)acético o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

Además, como otra realización de los compuestos preferentes mencionados anteriormente de la fórmula general (1), pueden mencionarse compuestos seleccionados de la Tabla 2 siguiente o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos; no obstante, la presente invención no estará limitada a estos compuestos.

[Tabla 2]



Como ejemplos específicos de compuestos más preferentes de la fórmula general (1), pueden mencionarse los compuestos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes:

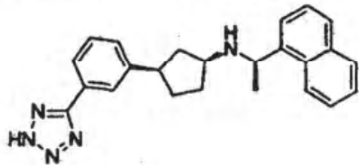
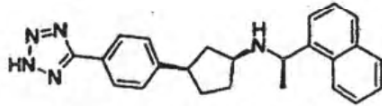
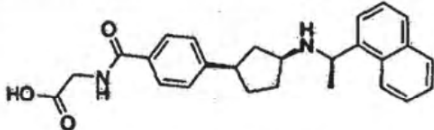
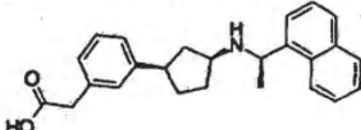
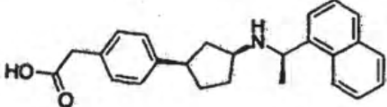
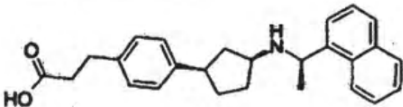
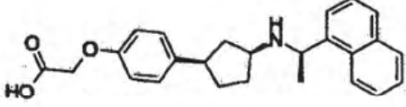
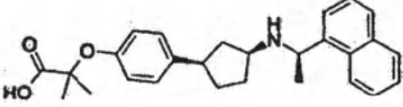
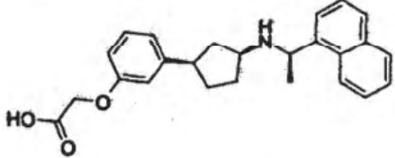
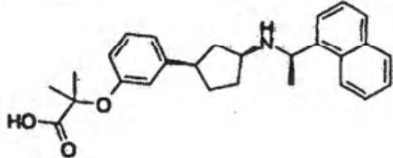
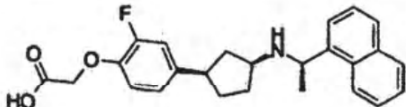
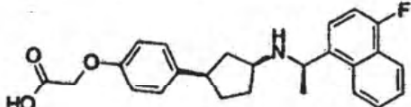
- 5 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido 3-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]propanoico,

ácido 2-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]-2-metilpropanoico y

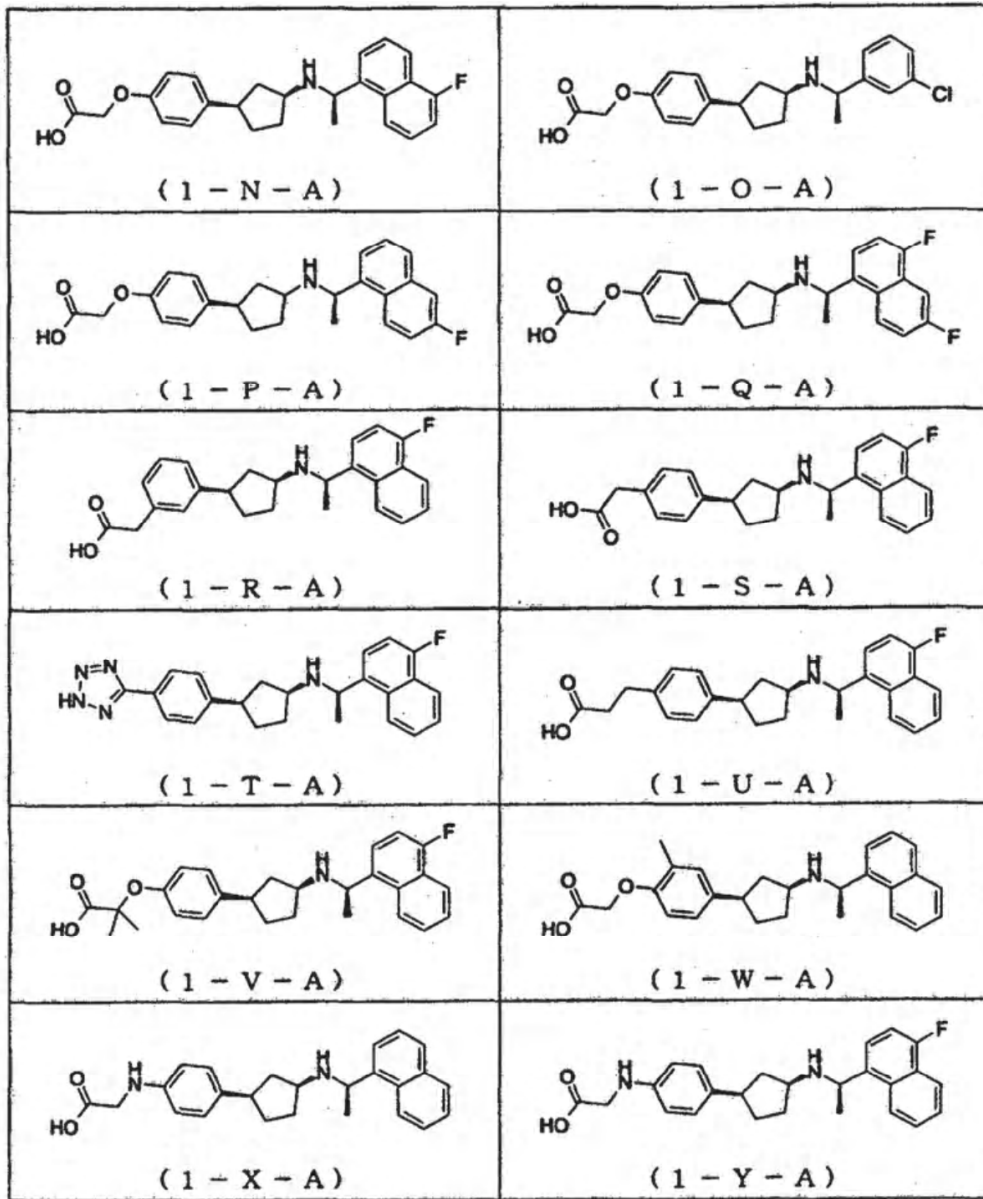
ácido ((4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]tio)acético o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

5 Como ejemplos específicos de compuestos preferentes de la fórmula general (1), pueden mencionarse compuestos seleccionados de la Tabla 3-1 siguiente a la Tabla 3-3 o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos; no obstante, la presente invención no estará limitada a estos compuestos.

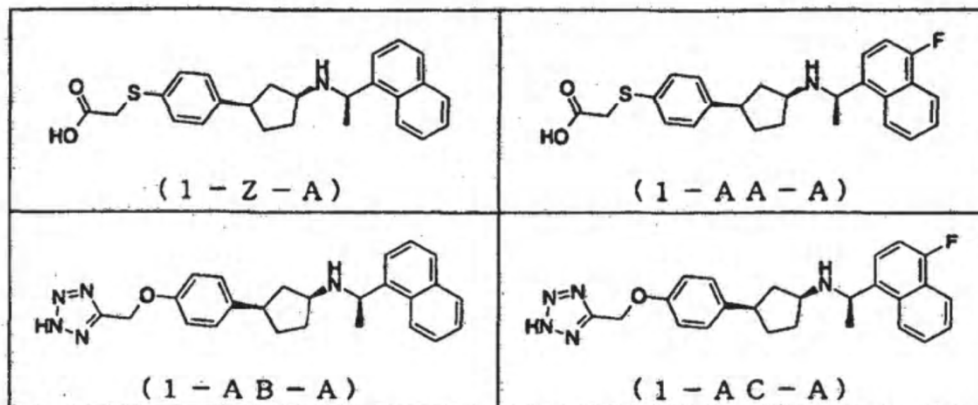
[Tabla 3-1]

 <p>(1 - A - A)</p>	 <p>(1 - B - A)</p>
 <p>(1 - C - A)</p>	 <p>(1 - D - A)</p>
 <p>(1 - E - A)</p>	 <p>(1 - F - A)</p>
 <p>(1 - G - A)</p>	 <p>(1 - H - A)</p>
 <p>(1 - J - A)</p>	 <p>(1 - K - A)</p>
 <p>(1 - L - A)</p>	 <p>(1 - M - A)</p>

[Tabla 3-2]



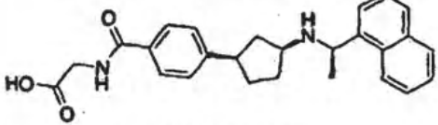
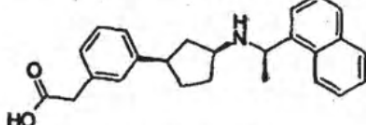
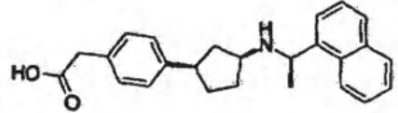
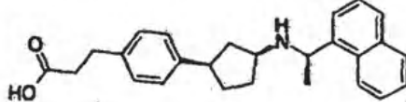
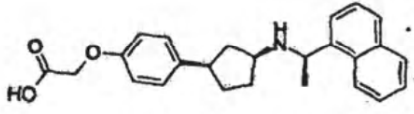
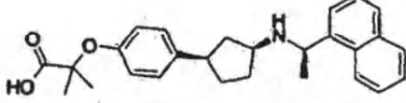
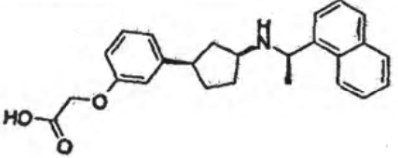
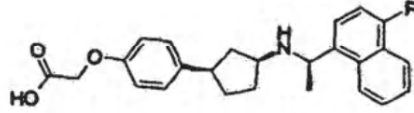
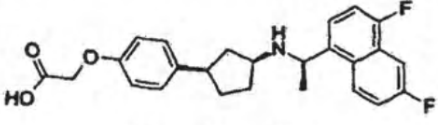
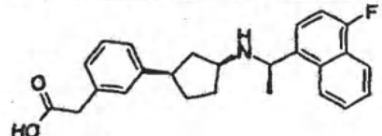
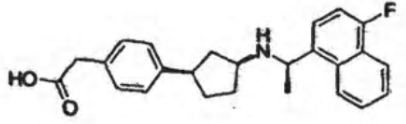
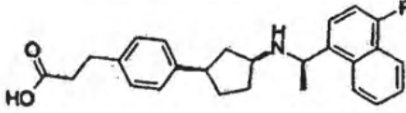
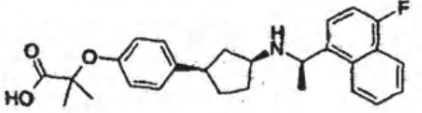
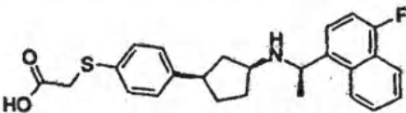
[Tabla 3-3]



5 Además, como ejemplos específicos de compuestos aún más preferentes de la fórmula general (1), pueden

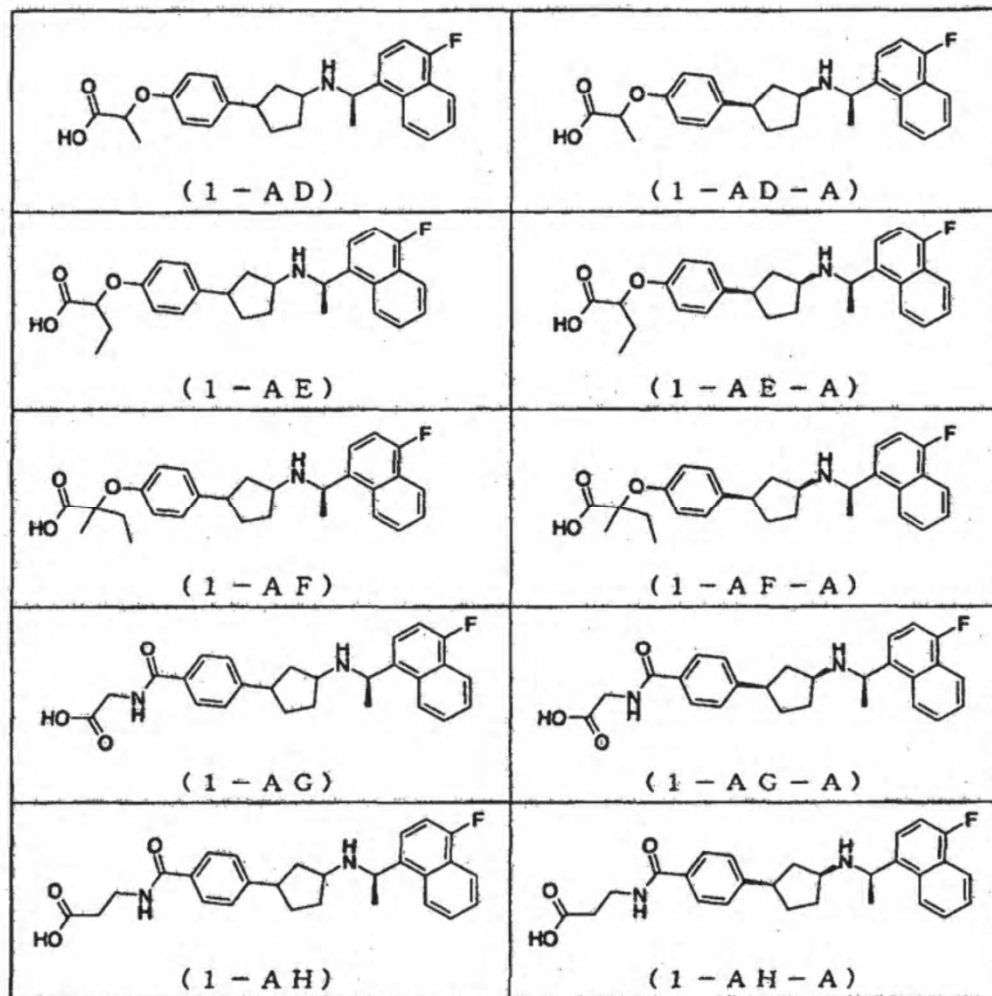
mencionarse compuestos seleccionados de la Tabla 4 siguiente o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos; no obstante, la presente invención no estará limitada a estos compuestos.

[Tabla 4]

 <p>(1 - C - A)</p>	 <p>(1 - D - A)</p>
 <p>(1 - E - A)</p>	 <p>(1 - F - A)</p>
 <p>(1 - G - A)</p>	 <p>(1 - H - A)</p>
 <p>(1 - J - A)</p>	 <p>(1 - M - A)</p>
 <p>(1 - Q - A)</p>	 <p>(1 - R - A)</p>
 <p>(1 - S - A)</p>	 <p>(1 - U - A)</p>
 <p>(1 - V - A)</p>	 <p>(1 - AA - A)</p>

- 5 Además, como ejemplos específicos de compuestos de la fórmula general (1), pueden mencionarse compuestos seleccionados de la Tabla 5 siguiente o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos; no obstante, la presente invención no estará limitada a estos compuestos.

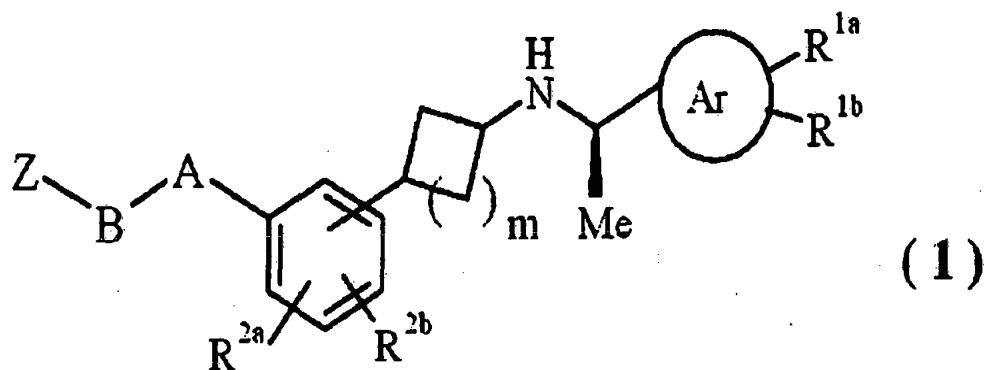
[Tabla 5]



A continuación se explicará un procedimiento de producción de derivados de cicloalquilamina de la presente invención; no obstante, la presente invención no estará limitada a este procedimiento.

- 5 Puede producirse un derivado de cicloalquilamina (1) de la presente invención representado por la fórmula general (1) siguiente:

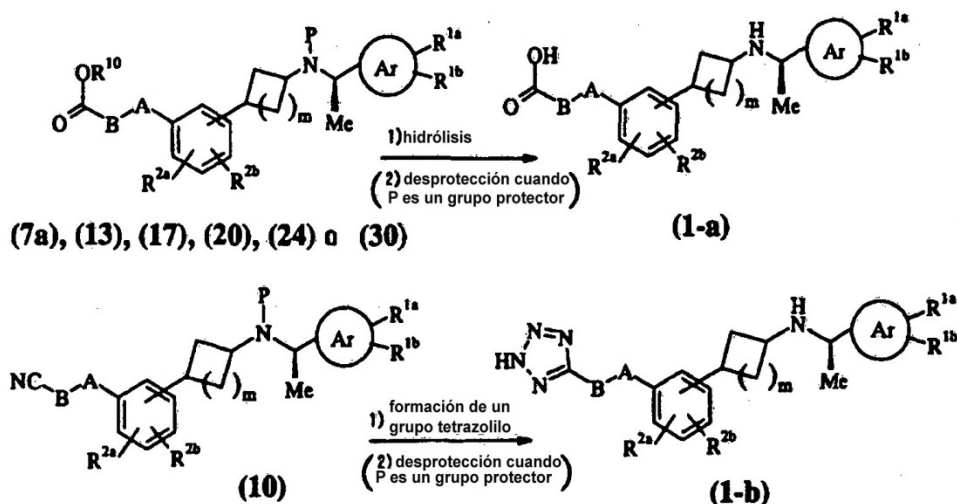
[producto químico 17]



- 10 (en la que, Ar, A, B, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y m representan lo mismo que se ha descrito anteriormente) mediante un procedimiento mostrado en el [Esquema 1] siguiente:

[producto químico 18]

[Esquema 1]



(en el que, P representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector tal como un grupo terc-butoxicarbonilo; R¹⁰ representa un grupo alquilo C1-C6; Ar, A, B, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y m representan lo mismo que anteriormente).

- 5 El compuesto (1-a), que es un compuesto de fórmula (1) (en la que, B no es un enlace sencillo) en la que Z es un grupo carboxi, puede producirse mediante hidrólisis de ésteres de alquilo C1-C6 (7a), (13), (17), (20), (24) o (30), seguida por la desprotección mediante tratamiento con ácido en el caso en el que P sea un grupo terc-butoxicarbonilo (grupo Boc). Además, puede producirse el compuesto (1-b), que es un compuesto de fórmula (1) en la que Z es un grupo tetrazolilo y A y B son enlaces sencillos, a partir de un compuesto de ciano (10) mediante la
- 10 formación de un grupo tetrazolilo, seguida por la desprotección mediante tratamiento con ácido en el caso en el que P sea un grupo Boc.

Con respecto a la hidrólisis, es preferente la hidrólisis alcalina. Como disolvente usado para la hidrólisis, aunque no existe ninguna limitación particular siempre que se use en una reacción de hidrólisis habitual, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metilcelulosa, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol-dimetiléter; agua; o una mezcla

15 de disolventes de agua y los disolventes orgánicos mencionados anteriormente. En este caso son preferentes metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, agua o una mezcla de estos disolventes.

Con respecto a la base usada para la hidrólisis, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio y carbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; alcóxidos metálicos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; amoniacos tales como amoniaco acuoso y amoniaco concentrado-metanol. A este respecto, son preferentes el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio. Con respecto a la temperatura de reacción, la reacción se realiza habitualmente a 0 a 100 °C,

20 preferentemente a 0 a 60 °C y más preferentemente a 20 a 60 °C.

Con respecto a la reacción para la formación del grupo tetrazolilo, el compuesto (1-b), que es un derivado de tetrazol, puede producirse a partir del compuesto (10), que es un derivado de nitrilo, según una reacción conocida que convierte un grupo ciano en un grupo tetrazolilo. Por ejemplo, en un disolvente de amida tal como N,N-dimetilformamida como disolvente, el compuesto (10) puede tratarse con azida de aluminio o azida de amonio en un intervalo de temperatura tal como de temperatura ambiente a la temperatura del punto de ebullición del disolvente,

30 preferentemente en el intervalo de 80 a 120 °C, para dar el compuesto (1-b), que está en forma de tetrazol. La azida de aluminio o la azida de amonio usadas en la reacción anterior pueden prepararse fácilmente según un procedimiento conocido, tratando azidas de metales alcalinos tales como azida de sodio con cloruro de aluminio o sales de amonio cuaternario tales como cloruro de amonio o sal de ácido clorhídrico de piridina.

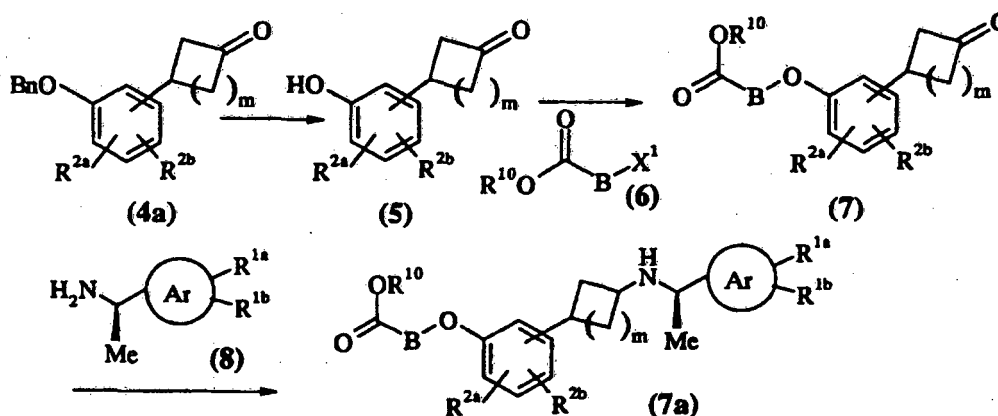
Con respecto a la desprotección del grupo Boc, pueden mencionarse documentos descritos en revisiones tales como Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991) y como el ácido usado, es preferente el ácido clorhídrico.

35

El compuesto (7a) del [Esquema 1] puede producirse como se muestra en el [Esquema 2]:

[producto químico 19]

[Esquema 2]



5 (en el que X^1 representa un grupo saliente tal como un grupo halógeno o un grupo trifluorometanosulfonyloxi; Ar, B, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{10} y m representan lo mismo que anteriormente, con la condición de que B no sea un enlace sencillo). El compuesto (7a) puede producirse realizando una reducción catalítica con el compuesto (4a), que es un derivado de bencilo, para producir el compuesto (5), que es un derivado de fenol, sometiendo el compuesto (5) a alquilación usando el compuesto (6) en presencia de una base para producir el compuesto (7) y realizando después una reacción de aminación reductora mediante condensación del compuesto (7) con un compuesto de amina (8) en presencia de un reductor.

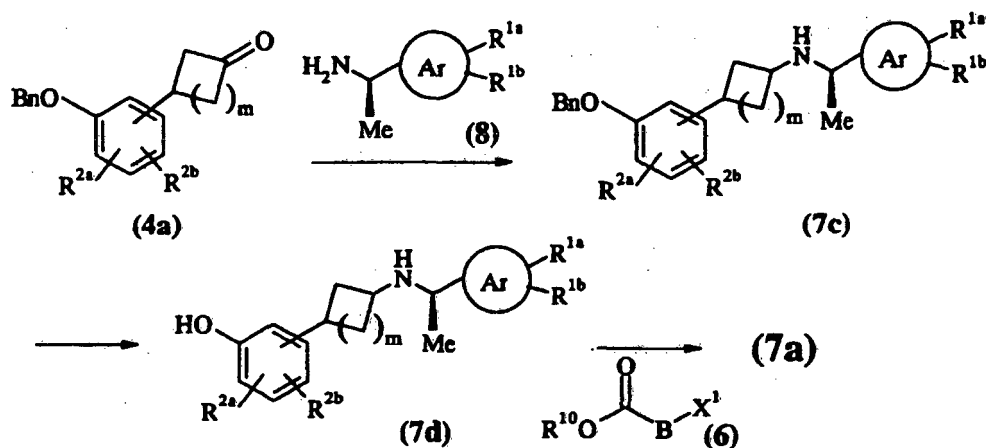
10 Como documento de referencia para realizar la reducción catalítica del compuesto (4a), que es un derivado de bencilo, logrando de este modo la eliminación de un grupo bencilo para obtener el compuesto (5), que es un derivado de fenol, puede mencionarse un documento descrito en revisiones tales como Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991). Con respecto a la reacción de alquilación, puede usarse un procedimiento que se usa ampliamente para la alquilación de derivados de fenol y compuesto (6), que se usa como agente alquilante en la reacción de alquilación, comercialmente disponible o que puede producirse mediante un procedimiento conocido.

15 Con respecto a la reacción de aminoación reductora, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, reducción con borohidruros metálicos tales como cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio y borohidruro de sodio e hidrogenación catalítica en presencia de catalizadores metálicos tales como paladio en carbono, platino y níquel Raney. En este caso, es preferente la reducción con borohidruros alcalinos. Con respecto al disolvente de reacción, no existe ninguna limitación siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en alguna medida. Pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; y éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, terc-butilmetiléter y tetrahidrofurano. En este caso son preferentes alcoholes e hidrocarburos halogenados y son más preferentes metanol, diclorometano y 1,2-dicloroetano. Además, pueden añadirse ácidos orgánicos tales como ácido acético y ácido propiónico al disolvente de reacción. Con respecto a la temperatura de reacción, la reacción puede llevarse a cabo habitualmente en un intervalo de 0 a 50 °C, preferentemente de 0 a 30 °C. Con respecto al tiempo de reacción, este es habitualmente de 10 minutos a 24 horas.

30 Además, el compuesto (7a) puede producirse también como se muestra en el [Esquema 2a] siguiente:

[producto químico 20]

[Esquema 2a]



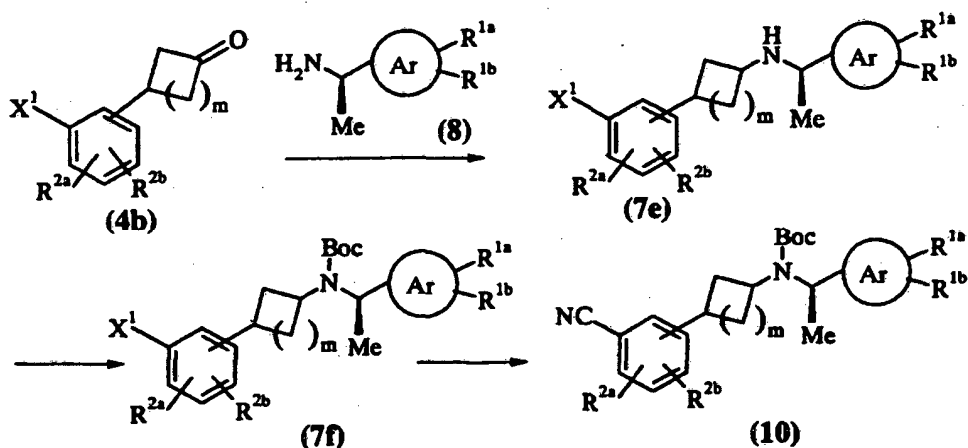
- 5 (en el que, Ar, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y m representan lo mismo que anteriormente, con la condición de que B no sea un enlace sencillo). El compuesto (4a) y el compuesto (8), que es una amina, se someten a aminación reductora con condiciones de reacción similares a las usadas en la producción del compuesto (7a) en el [Esquema 2], produciendo de este modo el compuesto (7c). Subsiguientemente, con la eliminación del grupo bencilo del compuesto (7c) mediante reacción reductora, se produce el compuesto (7d), que es un derivado de fenol, y después el compuesto (7d) puede alquilarse en condiciones de reacción similares a las mostradas en el [Esquema 2], produciendo de este modo el compuesto (7a).
- 10

El compuesto (10) del [Esquema 1] mencionado anteriormente, que es un compuesto de ciano, puede producirse como se muestra en el [Esquema 3]:

[producto químico 21]

15

[Esquema 3]



- 20 (en el que, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; X¹ representa un grupo saliente tal como un grupo halógeno y un grupo trifluorometanosulfonyloxi; y Ar, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b} y m representan lo mismo que se ha descrito anteriormente). El compuesto (10) puede producirse convirtiendo el compuesto (4b), que es un compuesto de cetona, y el compuesto (8), que es un compuesto de amina, en el compuesto (7e) aplicando correspondientemente el procedimiento de producción del compuesto (7a) mostrado en el [Esquema 2], seguido por la introducción del grupo Boc al compuesto (7e), produciendo de este modo el compuesto (7f), y sometiendo después el compuesto (7f) a cianación.

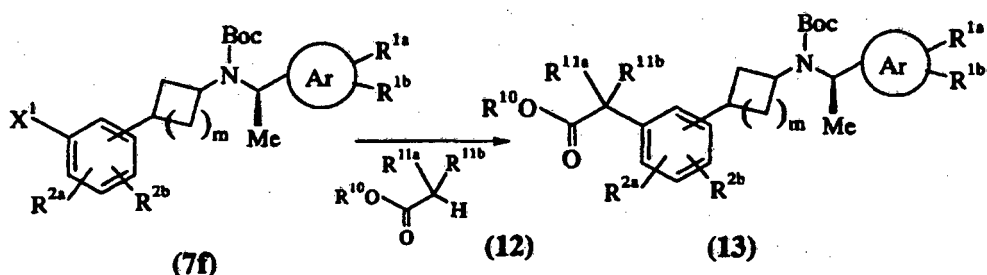
25 Como documento de referencia con respecto a las condiciones de reacción para la introducción del grupo Boc, puede mencionarse, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley &

Sons, Inc., Nueva York, 1991). Preferentemente, pueden mencionarse un procedimiento que trata con trifosfoterc-butanol y un procedimiento que trata con bicarbonato de di(terc-butilo). Como documento de referencia para la cianación, puede mencionarse, por ejemplo, procedimientos de T. Desmond y col [Synth. Comm. 1994, 24, 887-890].

5 El compuesto (13) del [Esquema 1] puede producirse como se muestra en el [Esquema 4]:

[producto químico 22]

[Esquema 4]



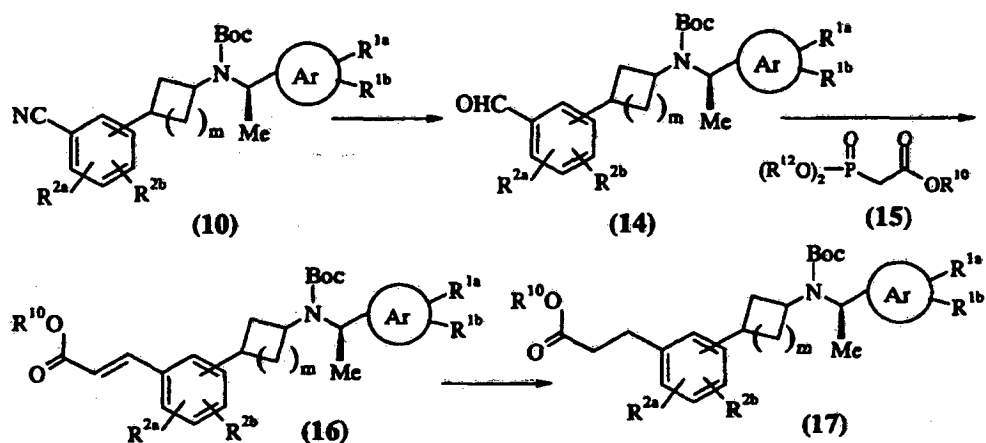
10 (en el que, Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; R^{11a} y R^{11b} son iguales o diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o R^{11a} y R^{11b} , conjuntamente con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropano o un anillo de ciclobutano; Ar, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{10} , m y X^1 representan lo mismo que se ha descrito anteriormente). El compuesto (13) puede producirse realizando una reacción de acoplamiento del compuesto (7f) y el compuesto (12) en presencia de un catalizador metálico. Con respecto a la reacción de acoplamiento del compuesto (7f) y el compuesto (12) en presencia de un catalizador metálico, puede mencionarse el procedimiento de Hartwig y col. [J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 12557-125651 o similares.

El compuesto (17) del [Esquema 1] mencionado anteriormente puede producirse como se muestra en el [Esquema 5]:

[producto químico 23]

20

[Esquema 5]



25 (en el que Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; R^{12} representa un grupo alquilo C1-C6; Ar, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{10} y m representan lo mismo que se ha descrito anteriormente). El compuesto (17) puede producirse reduciendo el compuesto (10), que es un compuesto de ciano, con un hidruro metálico para producir el compuesto (14), y convirtiendo después el compuesto (14) en el compuesto (16), que es un éster α,β -insaturado, mediante la reacción de Horner-Emmons y realizando después una hidrogenación catalítica del compuesto (16).

Con respecto al hidruro metálico, es preferente el hidruro de diisobutilaluminio.

30 Con respecto a la reacción de Horner-Emmons, pueden mencionarse el procedimiento de Maryanoff y col. [Chem. Rev. 1989, 89, 863-927] o similares como documento de referencia, y la reacción implica el tratamiento del compuesto (14), que es un derivado de aldehído, con el compuesto (15), que es un derivado de éster de ácido fosfórico, en un disolvente inerte, en presencia de una base, produciendo de este modo el compuesto (16).

Como compuesto (15), que es un derivado de éster de ácido fosfórico, es preferente el éster de ácido trietílico. Con respecto al disolvente de reacción, no existe ninguna limitación particular siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en alguna medida. Pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, terc-butilmetiléter y tetrahidrofurano; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida de hexametilfosforo; y sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y sulfolano. En este caso son preferentes éteres y es más preferente el tetrahidrofurano.

Con respecto a la base en la reacción mencionada anteriormente, no existe ninguna limitación particular siempre que se use como base en reacciones habituales, y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, bases inorgánicas, incluidos carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de litio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio y bicarbonato de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; fluoruros de metales alcalinos tales como fluoruro de sodio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, terc.butóxido de potasio y metóxido de litio; aminas orgánicas tales como N-metilmorfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropilamina, dicitlohexilamina, N-metilpiperidina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(terc-butil)-4-metilpiridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,4-diazabicyclo[4.3.0]octano (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno (DBN); o bases metálicas orgánicas tales como butil-litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio. En este caso, son preferentes alcóxidos de metales alcalinos e hidruros de metales alcalinos y son más preferentes el hidruro de sodio y el hidruro de potasio. La temperatura de reacción puede diferir dependiendo del compuesto de partida, del reactivo usado y de los tipos de disolvente; no obstante, es habitualmente de -20 a 100 °C, preferentemente de 0 a 60 °C y más preferentemente de 20 a 60 °C. La reacción es habitualmente de 10 minutos a 24 horas y es preferente de 1 a 24 horas.

La reacción de hidrogenación catalítica que incluye la producción del compuesto (17) a partir del compuesto (16) se realiza en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador metálico. Con respecto al disolvente de reacción, no existe ninguna limitación particular, y pueden ser alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, ter-butilmetiléter, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos alifáticos tales como hexano y ciclohexano; y ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo. En este caso, son preferentes los alcoholes.

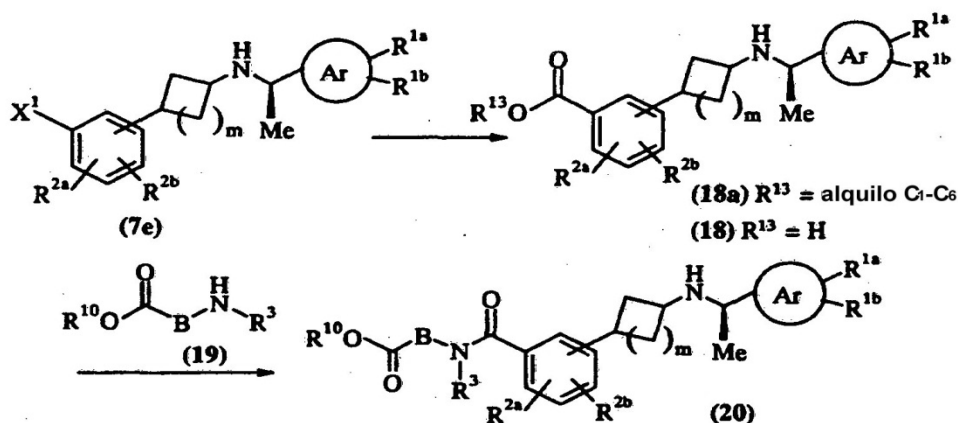
Con respecto al catalizador metálico, no existe ninguna limitación particular siempre que se use en una reacción de reducción catalítica habitual, y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, paladio en carbono, negro de paladio, óxido de platino, negro de platino, óxido de rodio-aluminio, cloruro de de trifenilfosfina-rodio (complejo de Wilkinson), sulfato de paladio-bario y níquel Raney. En este caso, es preferente el paladio en carbono.

Con respecto a la presión de hidrógeno, esta es habitualmente de 1 a 10 veces la presión atmosférica. Con respecto a la temperatura de reacción, la reacción puede llevarse a cabo habitualmente a 0 a 50 °C, preferentemente en el intervalo de 0 a 30 °C. Con respecto al tiempo de reacción, este es habitualmente de 10 minutos a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

El compuesto (20) del [Esquema 1] puede producirse como se muestra en el [Esquema 6]:

[producto químico 24]

[Esquema 6]



(en el que X^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; Ar, B, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{10} , m y X^1 representan lo mismo que anteriormente, con la condición de que B no sea un enlace sencillo). El compuesto (20) puede producirse realizando una reacción de carboxilación que trata el compuesto (7e) en presencia de un catalizador de metal de transición con flujo de monóxido de carbono para producir el compuesto (18a) y después mediante hidrólisis alcalina del compuesto (18a) para producir el compuesto (18), que es un derivado de ácido carboxílico. Subsiguientemente, el compuesto (18) se convierte en un haluro de ácido mediante tratamiento con un reactivo de halogenación, seguido por condensación con el compuesto (19), que es un derivado de amina. Con respecto a la reacción de carboxilación, pueden mencionarse los documentos citados en las revisiones de Thompson y col. [Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon: Oxford, 1991, Vol. 3, 1015-1043] como documentos de referencia. El compuesto (18a) puede producirse aplicando de forma correspondiente las condiciones de reacción descritas en estos documentos. Con respecto a la hidrólisis alcalina para producir el compuesto (18), que es un derivado de ácido carboxílico a partir del compuesto (18a), pueden aplicarse las condiciones para producir el compuesto (1-a) del [Esquema 1] de forma correspondiente.

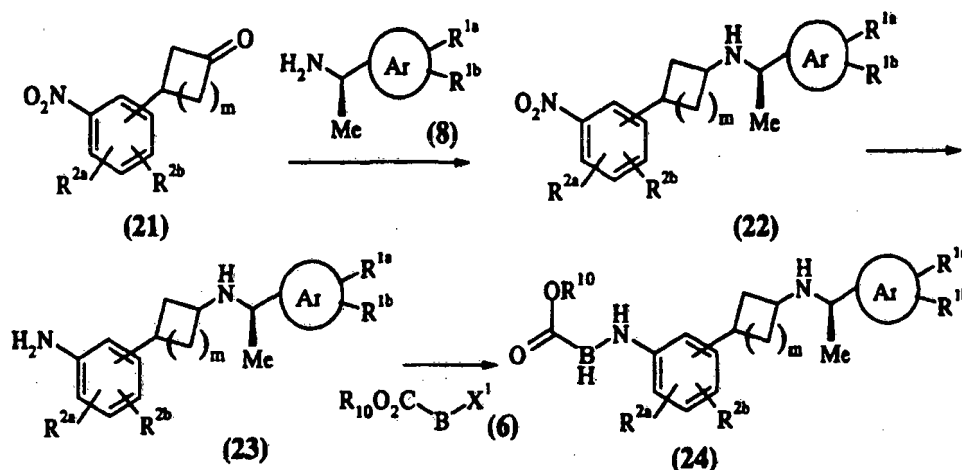
Con respecto al reactivo de hidrogenación que convierte un compuesto en un haluro de ácido, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y cloruro de fosforilo. En este caso, son preferentes el cloruro de oxalilo y el cloruro de tionilo. Con respecto al disolvente, no existe ninguna limitación particular siempre que sea inerte con respecto a la presente reacción y pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol-dimetiléter. A este respecto, son preferentes el diclorometano y el tetrahydrofurano. Además, puede añadirse N,N-dimetilformamida en una cantidad catalítica para acelerar la reacción de halogenación.

En la condensación mencionada anteriormente, es preferente el uso de una base. Como dicha base, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, bases orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina (DMAP), 4-pirrolidinopiridina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). A este respecto son preferentes trietilamina, diisopropilamina, piridina y 4-(N,N-dimetilamino)piridina y son más preferentes trietilamina y piridina. Con respecto a la temperatura de reacción para la condensación, la reacción se realiza habitualmente a -20 a 60 °C, preferentemente a -20 a 30 °C. Con respecto al tiempo para la reacción de condensación, este se encuentra habitualmente en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, preferentemente en el intervalo de 30 minutos a 6 horas.

El compuesto (24) del [Esquema 1] puede producirse como se muestra en el [Esquema 7]:

[producto químico 25]

[Esquema 7]

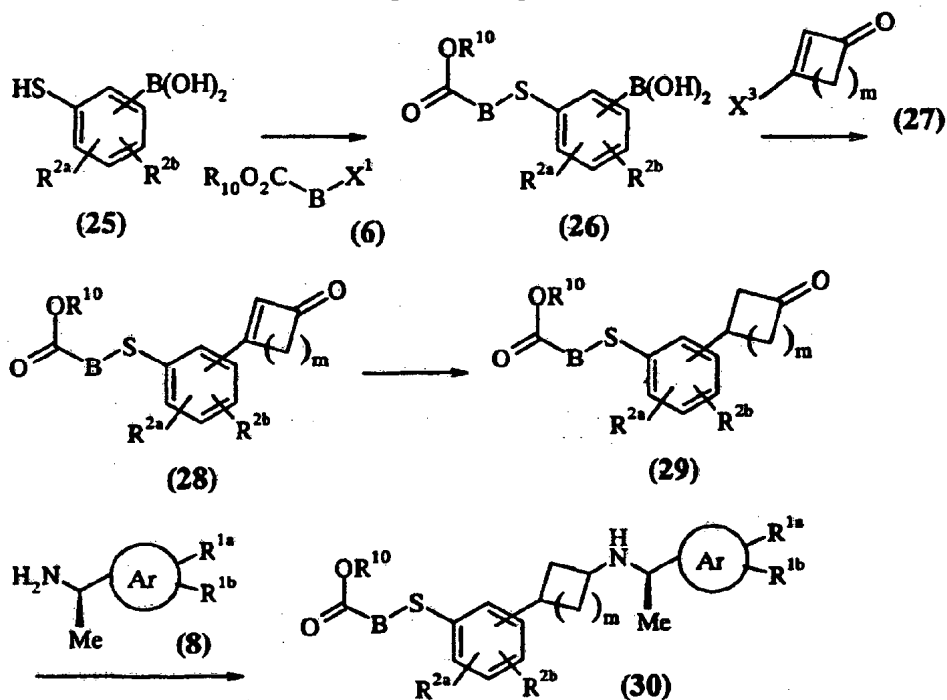


(en el que, Ar, B, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{10} , m y X^1 representan lo mismo que anteriormente, con la condición de que B no sea un enlace sencillo). El compuesto (21) y el compuesto (8), que es una amina, se someten a aminación reductora con condiciones de reacción similares a las usadas en la producción del compuesto (7a) en el [Esquema 2], produciendo de este modo el compuesto (22). Subsiguientemente, mediante reacción reductora de un grupo nitro del compuesto (22) se produce el compuesto (23), que es un derivado de anilina, y después el compuesto (23) puede alquilarse en condiciones de reacción similares a las mostradas en el [Esquema 2], produciendo de este modo el compuesto (24).

El compuesto (30) del [Esquema 1] puede producirse como se muestra en el [Esquema 8]:

[producto químico 26]

[Esquema 8]



5 (en el que, Ar, B, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{10} , m y X^1 representan lo mismo que anteriormente, con la condición de que B no sea un enlace sencillo). El compuesto (25) se alquila en condiciones de reacción similares a las mostradas en el [Esquema 2], produciendo de este modo el compuesto (26), que se somete a la reacción de acoplamiento de Suzuki con el compuesto (27), produciendo de este modo el compuesto (28). Subsiguientemente, mediante la reducción de un resto enona, se produce un compuesto de cetona (29), que puede someterse después a aminación reductora con el compuesto (8), que es una amina, en condiciones de reacción similares a las usadas en la producción del compuesto (7a) en el [Esquema 2], produciendo de este modo el compuesto (30).

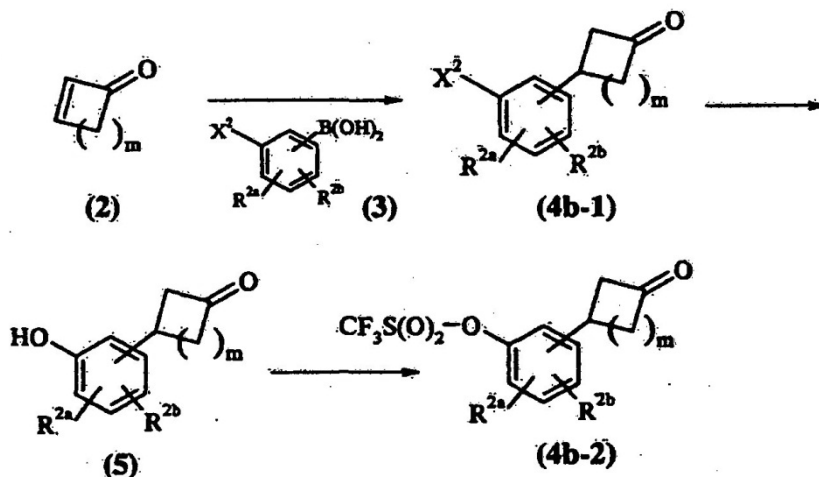
Con respecto a la reacción de acoplamiento de Suzuki, pueden mencionarse [Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483] o similares como documento de referencia, y la reacción puede llevarse a cabo según el documento mencionado anteriormente y los documentos citados en el documento.

15 La reacción de reducción para producir el compuesto (29) puede llevarse a cabo en condiciones de reacción similares a las usadas en la producción del compuesto (17) en el [Esquema 5]. Además, la presente reacción puede llevarse a cabo para producir un compuesto óptimamente activo, según el procedimiento descrito por D. W. C. MacMillan y col. [J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 12662-12663].

20 Pueden producirse el compuesto (4a), que es un derivado de benciloxi, en el [Esquema 2] y el [Esquema 2a], el compuesto (4b), en el que X^1 en el [Esquema 3] es un grupo halógeno o un grupo trifluorometanosulfonilo, y el compuesto (21), que es un derivado de nitro, en el [Esquema 7] tal como se muestra en el [Esquema 9] siguiente:

[producto químico 27]

[Esquema 9]



(en el que, X^2 representa un grupo halógeno, un grupo benciloxi o un grupo nitro; R^{2a} , R^{2b} y m representan lo mismo que anteriormente). El compuesto (4b-1) puede producirse mediante la reacción de adición 1,4 del compuesto de cetona α,β -insaturada (2) con el compuesto (3), que es un derivado de ácido fenilbórico, en el que X^2 es un grupo halógeno, un grupo benciloxi o un grupo nitro.

El compuesto (5), que es un derivado de fenol, puede producirse realizando una reducción catalítica del compuesto (4b-a), en el que X^2 es un grupo benciloxi, como se muestra en el [Esquema 2]. Además, el compuesto (4b-2), que es un derivado de trifluorometanosulfonilo, puede producirse a partir del compuesto (5), que es un derivado de fenol, mediante la introducción de un grupo trifluorometanosulfonilo. En la reacción de adición 1,4, el compuesto (4b-1) se produce a partir del compuesto de cetona α,β -insaturada (2) y el compuesto (3), que es un derivado de ácido fenilbórico, en un disolvente, en presencia de un catalizador de metal de transición.

Con respecto a la reacción de adición 1,4 del compuesto (2) y el compuesto (3) en presencia de un catalizador metálico, puede mencionarse el procedimiento de Hayashi y col. [J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 5052-5058].

Con respecto al disolvente para la reacción, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, terc-butilmetiléter y tetrahidrofurano; cetonas tales como acetone y 2-butanona; nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y triamida de hexametilfósforo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y sulfolano; y agua, o una mezcla de disolventes de agua y los disolventes orgánicos mencionados anteriormente. A este respecto, son preferentes 1,4-dioxano, agua o una mezcla de estos disolventes.

Con respecto al catalizador de metal de transición, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, catalizadores de rodio tales como acetilacetato de bis(etileno)rodio (I), $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{MeCN})_2]\text{BF}_4$ y $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$; y catalizadores de paladio tales como acetato de paladio, bisbencilidenacetona-paladio y trisdibencilidenacetona-paladio. A este respecto, es preferente un catalizador de rodio. Además, pueden añadirse compuestos de fósforo tales como BINAP o similares para mejorar el rendimiento de la reacción y la eficacia de inducción asimétrica. Además, la reacción puede acelerarse también mediante la adición de bases orgánicas tales como trietilamina, tributilamina y diisopropilamina; carbonatos metálicos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio. Con respecto a la temperatura de reacción, aunque puede diferir dependiendo del compuesto de partida, el catalizador de metal de transición y el tipo del disolvente, la reacción se realiza habitualmente en el intervalo de 0 a 150 °C, preferentemente de 20 a 100 °C. Con respecto al tiempo de reacción, aunque puede diferir dependiendo de la temperatura de reacción, el compuesto de partida, el reactivo de reacción o el tipo de disolvente usado, se encuentra en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, y la reacción se completa habitualmente en 30 minutos a 12 horas.

Los compuestos y compuestos intermedios producidos en el [Esquema 1] al [Esquema 9], después de completar la reacción, pueden aislarse o purificarse a partir de la mezcla de reacción según un procedimiento ordinario. Por ejemplo, la mezcla de reacción se neutraliza o se filtra de forma apropiada para eliminar el material insoluble en el caso en el que dicho material insoluble exista, y después el disolvente de reacción se extrae con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo y cloroformo, que no son miscibles con el agua. Subsiguientemente, después de lavar la solución extraída con agua o similar, la capa orgánica que contiene el compuesto deseado se seca sobre

sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro y similares, y después el disolvente se retira por destilación para dar el compuesto deseado.

5 El compuesto producido de este modo puede separarse y purificarse, si es necesario, mediante procedimientos ordinarios tales como recristalización, reprecipitación o procedimientos normales usados comúnmente en la separación y purificación de compuestos orgánicos, por ejemplo, cromatografía en columna de adsorción que usa vehículos tales como gel de sílice, alúmina, florisil de tipo magnesio-gel de sílice; cromatografía en columna de reparto que usa vehículos tales como Sephadex LH-20 (fabricado por Pharmacia), Amberlite XAD-11 (fabricado por Rohm y Haas), Diaion HP-20 (fabricado por Mitsubishi Chemicals); cromatografía de intercambio iónico; o cromatografía en fase normal o en fase inversa, que usa un gel de sílice o un gel de sílice alquilado. 10 Preferentemente, la separación y la purificación puede realizarse mediante varias formas de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Además, en el caso en el que el compuesto deseado o el intermedio sea una mezcla de isómeros tales como estereoisómeros, la separación y la purificación pueden realizarse apropiadamente mediante cromatografía preparativa de presión media, HPLC o similar que use una columna ópticamente activa o similar.

15 Además, en el caso en el que el compuesto (1) de la presente invención o el intermedio posea durante la producción un carbono asimétrico, hay presencia de isómeros ópticos. Con respecto a estos isómeros ópticos, cada uno de los isómeros ópticos puede aislarse y purificarse mediante procedimientos ordinarios tales como recristalización fraccionada (resolución de sal) que realiza la recristalización con una sal apropiada o cromatografía en columna. Como documentos de referencia con respecto al procedimiento para resolución de isómeros ópticos a partir de racematos, "Enantiomers, Racemates and Resolution, John Wiley And Sons, Inc." de J. Jacques y col.. 20

Los derivados de cicloalquilamina de la presente invención tiene una acción de activación (agonista) del CaSR y son también excelentes en disposición tal como capacidad de absorción oral, retención en sangre y estabilidad metabólica altas. También tienen una alta seguridad frente a órganos tales como el riñón, hígado o similares, siendo útiles, por lo tanto, como medicamento, especialmente como agente terapéutico contra hiperparatiroidismo, hiperparatiroidismo secundario, hiperparatiroidismo terciario, hiperparatiroidismo primario, osteodistrofia renal, hipercalcemia o similares. Además, son útiles como agente terapéutico contra hiperparatiroidismo secundario en el mantenimiento de diálisis, hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedades renales crónicas con diálisis, hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal en última fase con mantenimiento de diálisis, hipercalcemia acompañada por un tumor maligno, hipercalcemia en pacientes con cáncer paratifoideo o similares. 25 30

Ya que el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) tiene un grupo básico tal como un grupo amino o similar, puede formar una sal de adición de ácidos con un ácido farmacológicamente aceptable. Como tales sales, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, sales de ácidos halohídricos tales como sales de ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico; sales de ácidos inorgánicos tales como nitrato, percloruro, sulfato y fosfato; alcanosulfonatos inferiores tales como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; arilsulfonatos tales como bencenosulfonatos y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tales como sal de ácido ornitínico, glutamato y aspartato. A este respecto, son preferentes sales de ácido halohídrico y sales de ácido orgánico. 35

Además, ya que los derivados de cicloalquilamina representados mediante la fórmula general (1) tienen un grupo ácido tal como un grupo carboxilo o similar, estos pueden formar generalmente una sal de adición de bases. Con respecto a las sales farmacológicamente aceptables, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales inorgánicas tales como sal de amonio; sales de aminas orgánicas tales como sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de éster alquílico de fenilglicina, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de ciclohexilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletildiamina, sal de dietanolamina, sal de N-bencil-N-(2-feniletoksi)amina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio y sal de tris(hidroximetil)aminometano y sales de aminoácidos tales como sal de arginina. 45

El compuesto representado mediante la fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos de la presente invención puede estar presente en forma libre o un forma solvatada y estos solvatos están también comprendidos en el ámbito de la presente invención. Con respecto a dichos solvatos, aunque no exista ninguna limitación particular siempre que estos sean farmacológicamente aceptables, en particular son preferentes hidratos, etanolatos o similares. Además, en el caso en el que esté presente un átomo de nitrógeno en el compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula general (1), este puede estar en forma de N-óxido, y estos solvatos y N-óxidos están también incluidos en el ámbito de la presente invención. 50 55

Con respecto al compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y los intermedios en la producción del compuesto de la presente invención, pueden existir diversos tipos de isómeros dependiendo de los tipos de sustituyentes y sus combinaciones. Dichos isómeros son, por ejemplo, isómeros geométricos tales como la forma cis y la forma trans; tautómeros tales

como la forma 1H-tetrazol-5-ilo y la forma 2H-tetrazol-5-ilo; o isómeros ópticos tales como la forma d y la forma l. El compuesto de la presente invención, si no se indica lo contrario, abarca todos dichos isómeros, estereoisómeros y mezclas de estos isómeros y estereoisómeros en cualquier proporción.

5 Además, el compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo también puede contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos constituyentes de dicho compuesto. Como isótopos atómicos pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, deuterio (^2H), tritio (^3H), carbono-13 (^{13}C), carbono-14 (^{14}C), nitrógeno-15 (^{15}N), cloro-37 (^{37}Cl), yodo-125 (^{125}I) o similares. Además, el compuesto mencionado anteriormente puede estar marcado radiactivamente con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). El compuesto marcado radiactivamente es útil como agente terapéutico o preventivo, un reactivo de investigación, por ejemplo un reactivo de ensayo y un agente de diagnóstico, por ejemplo un agente de imagen de diagnóstico in vivo. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, sean radiactivas o no, estén comprendidas dentro del ámbito de la presente invención.

15 Además, la presente invención también abarca compuestos que se convierten en el compuesto (1), que es un ingrediente activo de la composición farmacéutica de la presente invención, realizándose dicha conversión mediante reacciones con enzimas, ácido gástrico o similares en condiciones fisiológicas dentro de un organismo. Esto es, los compuestos que se transforman en el compuesto (1) mediante oxidación enzimática, hidrólisis o similares, o "compuestos profármaco médicamente aceptables" que se transforman en el compuesto (1) mediante hidrólisis o similar con ácido gástrico o similar, también están abarcados en la presente invención.

20 Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, puede prepararse según procedimientos de preparación para diversos tipos de preparaciones que se usan habitualmente, seleccionando una preparación adecuada dependiendo del procedimiento de administración.

25 En el caso en el que una composición farmacéutica que tiene el compuesto de la presente invención representados por la fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente principal se administre a un mamífero (especialmente un ser humano), puede administrarse por vía sistémica o por vía tópica, oral o parenteral. Con respecto a la forma de medicamentos para administración oral, se pueden mencionar, por ejemplo, comprimidos, píldoras, polvos, gránulos cápsulas, soluciones, suspensiones, emulsiones farmacéuticas, jarabes o elixires. Generalmente, los medicamentos en estas formas tienen el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente principal, y se preparan como una composición farmacéutica combinada con diluyentes, excipientes o vehículos como aditivos farmacéuticamente aceptables. La preparación de composiciones farmacéuticas puede realizarse según procedimientos ordinarios, usando apropiadamente diluyentes, excipientes o vehículos seleccionados; y además de estos cualesquiera aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes de hinchamiento, coadyuvantes de hinchamiento, recubrimientos, plastificantes, estabilizantes, antisépticos, antioxidantes, colorantes, coadyuvantes solubilizantes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, conservantes, tampones y agentes humectantes farmacéuticamente aceptables.

35 Con respecto a la forma de medicamentos para administración parenteral, pueden mencionarse, a este respecto, por ejemplo, inyección, pomada, gel, crema, apósito húmedo, parche, aerosol, inhalante, pulverización, gotas para los ojos, gotas nasales y supositorios. Generalmente, los medicamentos en estas formas tienen el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente principal, y se preparan como una composición farmacéutica combinada con diluyentes, excipientes o vehículos como aditivos farmacéuticamente aceptables. La preparación de composiciones farmacéuticas puede realizarse según procedimientos ordinarios, usando apropiadamente diluyentes, excipientes o vehículos seleccionados; y además de estos cualesquiera estabilizantes, antisépticos, coadyuvantes solubilizantes, agentes humidificantes, conservantes, antioxidantes, agentes aromatizantes, agentes gelificantes, neutralizantes, tampones, agentes isotónicos, tensioactivos, colorantes, agentes tampón, agentes espesantes, agentes humectantes, cargas, potenciadores de la adsorción, agentes suspensotes y aglutinantes.

40 Con respecto a un documento de referencia relacionado con los excipientes farmacéuticos mencionados anteriormente, puede mencionarse, por ejemplo, "Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, (1994), editado por A. Wade y P.J. Weller".

45 Con respecto a un documento de referencia relacionado con los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mencionados anteriormente, puede mencionarse, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edic. 1985)".

55 Aunque la cantidad de dosificación del compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo varía dependiendo de los síntomas, la edad, el peso corporal, tipos y cantidad de dosificación del fármaco administrado en combinación, o similares, en el caso en el que se use como medicamento para un ser humano, una cantidad equivalente del compuesto (1) para un adulto se encuentra en el intervalo de 0,001 mg a 1000 mg por dosis, preferentemente en el intervalo de 0,01 mg a 100 mg y más

preferentemente en el intervalo de 0,1 mg a 10 mg. En términos de equivalente de peso corporal (1) se encuentra en el intervalo de 0,02 µg/kg a 20 mg/kg, preferentemente en el intervalo de 0,2 µg/kg a 2 mg/kg y más preferentemente en el intervalo de 2 µg/kg a 0,2 mg/kg. Esta cantidad diaria se administra por vía sistémica o por vía oral, una vez cada varios días o una vez a distintos momentos un día, por vía oral o parenteral. De otro modo, se administra en continuo por vía intravenosa dentro del intervalo de 1 hora a 24 horas al día. A este respecto, la cantidad diaria puede exceder la cantidad mencionada anteriormente si es necesario.

Ejemplos

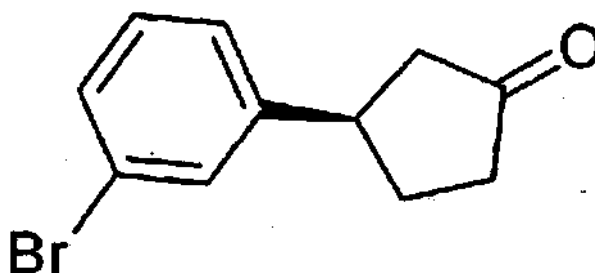
A continuación, la presente invención se explicará de forma específica con referencia los Ejemplos y Ejemplos de prueba; sin embargo, la presente invención no está en modo alguno limitada por los mismos.

En las siguientes descripciones de Ejemplos y sus etapas, los nombres de compuestos descritos representan compuestos obtenidos en estos Ejemplos y en sus etapas, y las fórmulas estructurales químicas descritas representan las formas libres correspondientes. Por ejemplo, en el Ejemplo 1, el compuesto obtenido es clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina, y la fórmula estructural química descrita representa la estructura química de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina.

En la presente memoria, los símbolos "RMN", "IR", "EM" y "EMAR", en los ejemplos significan, respectivamente "espectro de resonancia magnética nuclear", "espectro de absorción infrarrojo", "espectroscopía de masas" y "espectro de masas de alta resolución". La proporción de disolvente para elución descrita en la sección de separación y purificación por cromatografía se refiere a proporción en volumen, a no ser que se indique de otro modo. "RMN" significa RMN de ¹H, a no ser que se indique de otro modo, el contenido de los paréntesis muestra el disolvente para la medida y se usó TMS (tetrametilsilano) como patrón interno para todos los casos.

(Ejemplo 1) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina (Etapla 1) (3R)-3-(3-Bromofenil)ciclopentanona

[producto químico 28]



Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvieron en una mezcla de disolvente de 1,4-dioxano (150 ml) y agua (15 ml) ácido 3-bromofenilbórico (14,2 g, 71 mmol), (R)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo ((R)-BINAP) (1,06 g, 1,7 mmol), y acetilacetato bis(etileno)rodio(I) (438 mg, 1,7 mmol), seguido de desgasificación con ondas ultrasónicas y, a continuación, se añadió ciclopentenona (2,4 ml, 28 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo con calentamiento durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 10/90 - 20/80) dando el compuesto del epígrafe (6,83 g).

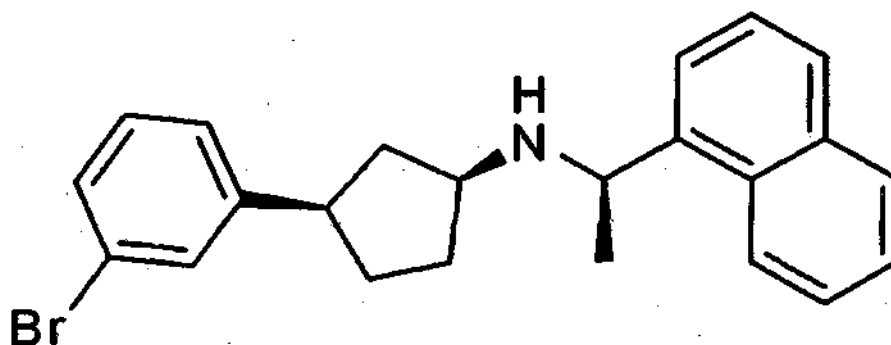
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,92-2,03 (1H, m), 2,26-2,36 (2H, m), 2,41-2,52 (2H, m), 2,67 (1H, dd, J = 18,0, 7,4 Hz), 3,35-3,44 (1H, m), 7,17-7,24 (2H, m), 7,37-7,41 (2H, m);

IR (película de líquido) ν máx 2963, 1742, 1594, 1565, 1477, 1404, 1136, 783, 694 cm⁻¹;

EM (IE) m/z: 238 (M)⁺.

(Etapla 2) (1S,3R)-3-(3-Bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

[producto químico 29]



Una solución en metanol (150 ml) de (R)-naftiletilamina (4,44 g, 26 mmol) se añadió a (3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentanona (4,78 g, 20 mmol) obtenida en la Etapa 1. Después de reemplazar la atmósfera por nitrógeno, se añadieron, secuencialmente, ácido acético (3 ml) y cianotrihidroborato de sodio (1,51 g, 24 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. A continuación, se añadieron acetato de etilo y agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 25/75 - 50/50) dando el compuesto del epígrafe (2,83 g, 36% .

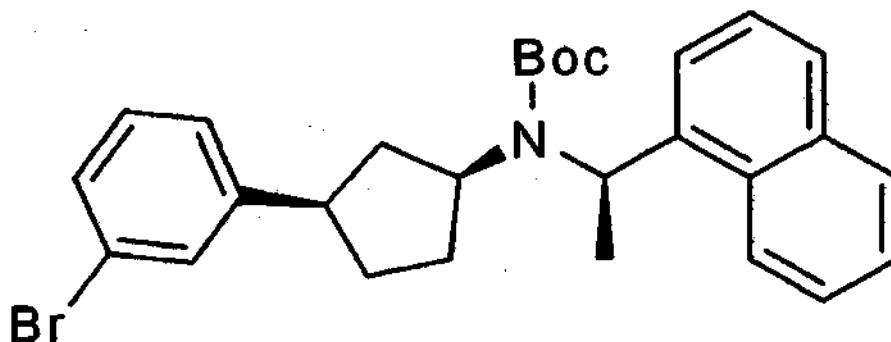
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,80 (3H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,92-2,03 (2H, m), 2,24-2,32 (1H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2951, 2861, 1593, 1564, 1475, 1133, 1072, 775, 693 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 394 (M+H) $^+$

(Etapa 3) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico

[producto químico 30]



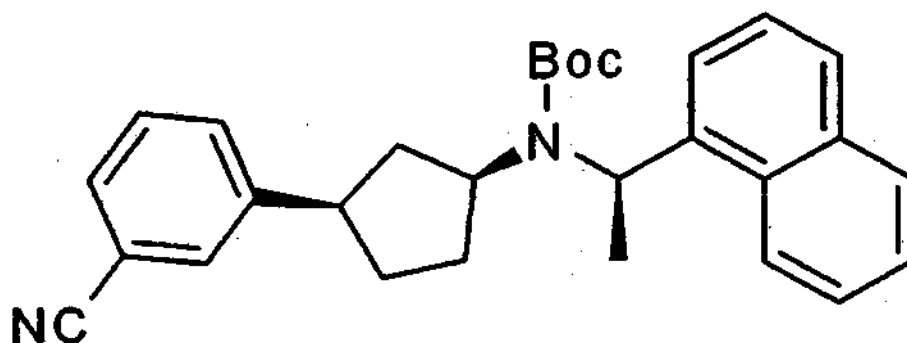
Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió (1S,3R)-3-(3-bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (2,53 g, 6,4 mmol) en cloruro de metileno (40 ml). Después de la adición de trietilamina (3,6 ml, 26 mmol), una solución en cloruro de metileno de trifosgeno (1,26 g, 4,2 mmol) se añadió lentamente gota a gota bajo condiciones de enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con cloruro de metileno. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron la residuo obtenido terc-butanol (40 ml) y diisopropiletilamina (2 ml), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se dejó reposar para el enfriamiento, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 5/95 - 15/85) dando el compuesto del epígrafe (3,08 g, 97%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49 (1H, s ancho), 1,39 (1H, s ancho), 1,50-1,64 (2H, m), 1,61 (9H, s), 1,65 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,89-1,97 (1H, m), 2,35 (1H, s ancho), 2,62-2,73 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 6,18 (1H, s ancho), 7,08-7,14 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,46-7,55 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,85-7,88 (1H, m), 8,11-8,15 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2969, 1676, 1447, 1365, 1325, 1153, 1024, 785 cm^{-1} ; EM (BAR) m/z: 494 (M+H) $^+$.

(Etapa 4) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(3-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico

[producto químico 31]



5 Bajo una corriente de nitrógeno, se suspendieron éster terc-butílico del ácido (1S,3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentil [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (1,50 g, 3,0 mmol) y cianuro de cinc (427 mg, 3,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), seguido de la adición de tetraquis trifenilfosfina paladio (350 mg, 0,30 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas a 100 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se añadió agua a la solución. Después de separar por filtración el material insoluble, el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se lavó con agua y salmuera saturada, y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 5/95 - 15/85) dando el compuesto del epígrafe (1,17 g, 87%).

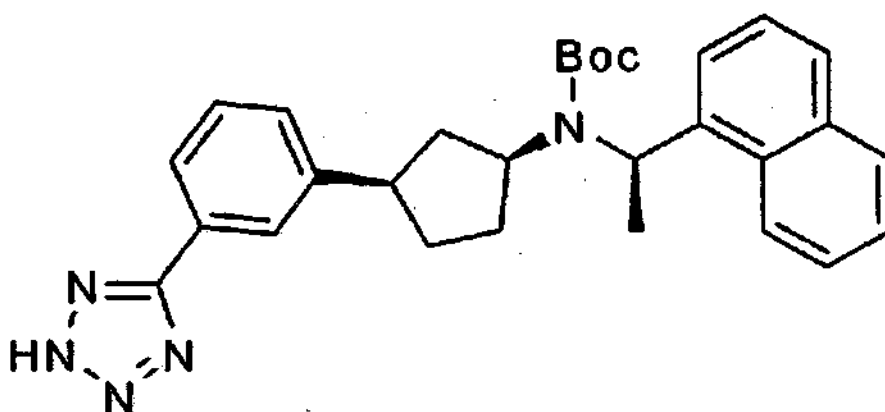
10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 (1H, s ancho), 1,55-1,67 (3H, m), 1,61 (9H, s), 1,65 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,92-1,99 (1H, m), 2,37 (1H, s ancho), 2,68-2,78 (1H, m), 3,28-3,37 (1H, m), 6,17 (1H, s ancho), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40-7,55 (7H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85-7,89 (1H, m), 8,10-8,14 (1H, m);

15 IR (película delgada) ν máx 2975, 2228, 1677, 1450, 1366, 1326, 1156, 780, 757 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 441 (M+H) $^+$.

(Etapla 5) Éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil]carbámico

[producto químico 32]



20 Se suspendieron éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(3-Cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (450 mg, 1,0 mmol), cloruro de amonio (1,09 g, 20 mmol) y azida de sodio (0,99 g, 15 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (10 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y luego se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 30/70 - 100/0, y metanol-cloruro de metileno 10/90) dando el compuesto del epígrafe (393 mg, 80%).

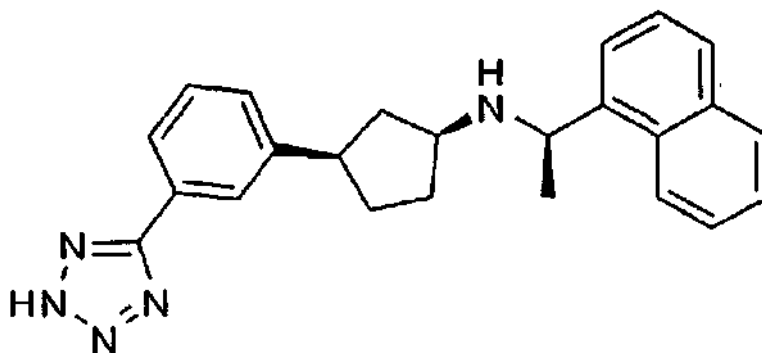
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,43-0,54 (1H, m), 1,53-1,74 (15H, m), 2,05 (1H, s ancho), 2,47 (1H, s ancho), 2,85 (1H, s ancho), 3,30-3,40 (1H, m), 6,10 (1H, s ancho), 7,26-7,40 (2H, m), 7,48-7,57 (5H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87-7,90 (1H, m), 7,92-7,97 (1H, m), 8,09-8,13 (1H, m); IR (KBr) ν máx 2976, 1674, 1652, 1452, 1367, 1327, 1155, 1028, 779 cm^{-1} ;

30

EM (BAR) m/z: 484 (M+H)⁺.

(Etapa 6) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina

[producto químico 33]



5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]{{(1S,3R)-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil}carbámico (390 mg, 0,81 mmol) en acetato de etilo (5 ml), seguido de la adición de una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4N (5 ml), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió hexano a la solución de reacción, y el sólido precipitado se recogió por filtración dando el compuesto del epígrafe (306 mg, 90%).

10 RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 1,76-1,85 (1H, m), 1,85 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,89-2,01 (1H, m), 2,07-2,25 (3H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 5,47 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,47-7,55 (2H, m), 7,58-7,70 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,82-7,85 (1H, m), 7,97-8,02 (3H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,6 Hz);

IR (KBr) ν máx 3394, 2964, 2802, 1796, 1653, 1583, 1450, 1381, 1067, 1000, 803, 777, 698 cm⁻¹;

EM (BAR) m/z: 384 (M+H)⁺.

15 **(Ejemplo 3) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina**

(Etapa 1) (3R)-3-(4-Bromofenil)ciclopentanona

[producto químico 40]



20 Bajo corriente de nitrógeno, se disolvieron ácido 4-bromofenilbórico (15,7 g, 78 mmol), (R)-BINAP 1,17 g (1,9 mmol), y acetilacetato bis(etileno)rodio (I) (486 mg, 1,9 mmol) en una mezcla de disolventes de 1,4-dioxano (150 ml) y agua (15 ml), seguido de desgasificación con ondas ultrasónicas. A continuación, se añadió ciclopentenona (2,6 ml, 31 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo con calentamiento durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 20/80 - 30/70) dando el compuesto del epígrafe (6,94 g, 91%).

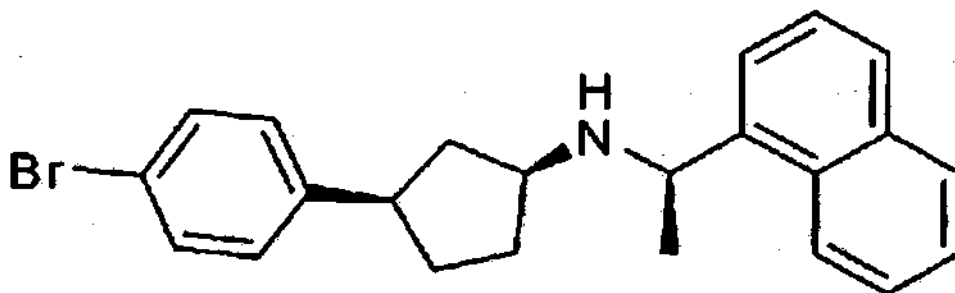
25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,90-2,00 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 2,66 (1H, dd, J = 17,8, 7,6 Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,2 Hz);

30 IR (KBr) ν máx 2969, 2903, 1738, 1492, 1402, 1133, 1009, 822 cm⁻¹;

EM (IE) m/z: 238 (M)⁺.

(Etapa 2) (1S,3R)-3-(4-Bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

[producto químico 41]



5 Se añadió una solución en metanol (150 ml) de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina (6,45 g, 38 mmol). Después de reemplazar la atmósfera por nitrógeno, se añadieron, secuencialmente ácido acético (3 ml) y cianotrihidroborato de sodio (2,19 g, 35 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. A continuación, se añadieron acetato de etilo y agua al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 20/80 - 70/30) dando el compuesto del epígrafe (4,96 g, 43%).

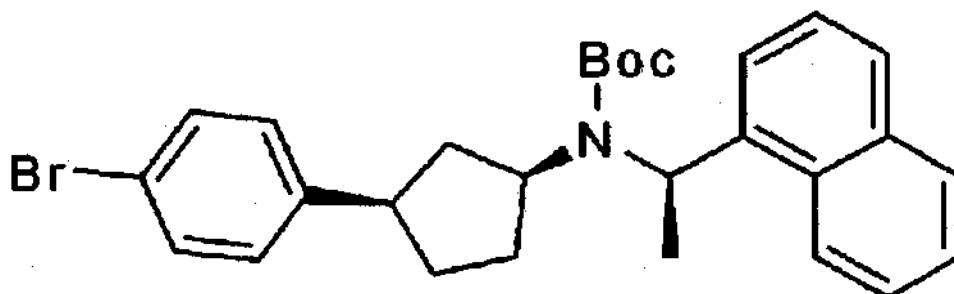
10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,47 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,62-1,77 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 4,75 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,8 Hz);

IR (película delgada) ν máx 2953, 2862, 1489, 1134, 1073, 1009, 799, 778 cm^{-1} ;

15 EM (BAR) m/z: 394 (M+H) $^+$.

(Etapa 3) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico

[producto químico 42]



20 Se usó (1S,3R)-3-(4-bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (1,52 g, 3,9 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (1,96 g).

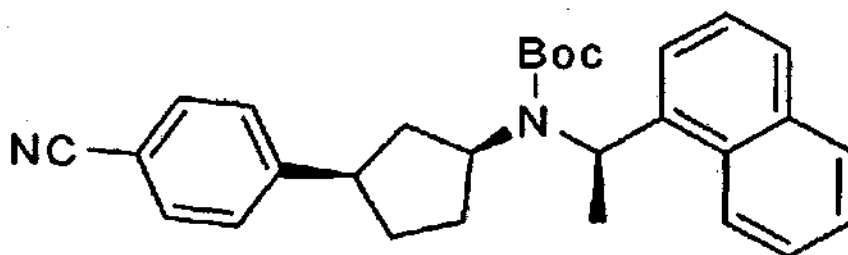
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,50 (1H, s ancho), 1,52-1,60 (3H, m), 1,59 (9H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,88-1,94 (1H, m), 2,35 (1H, s ancho), 2,61-2,70 (1H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 6,15 (1H, s ancho), 7,04 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44-7,55 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83-7,88 (1H, m), 8,10-8,14 (1H, m);

1R (película delgada) ν máx 2974, 1676, 1489, 1448, 1365, 1326, 1156, 1027, 1010, 779 cm^{-1} ;

25 EM (BAR) m/z: 494 (M+H) $^+$.

(Etapa 4) [(1S,3R)-3-(4-Cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico Éster terc-butílico del ácido

[producto químico 43]



Se usó éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (1,96 g, 3,9 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (1,35 g, 74%).

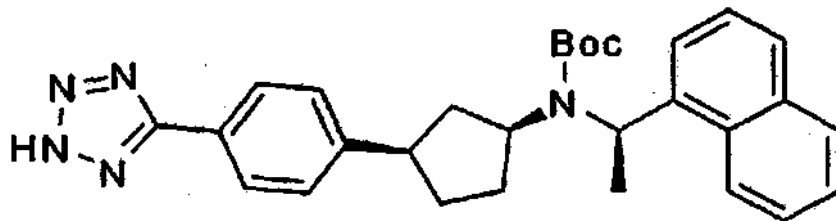
- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,52 (1H, s ancho), 1,57-1,62 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,65 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,92-1,98 (1H, m), 2,39 (1H, s), 2,70-2,80 (1H, m), 3,32 (1H, tt, $J = 10,8, 5,0$ Hz), 6,17 (1H, s ancho), 7,28 (2H, s ancho), 7,46-7,56 (6H, m), 7,82 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85-7,88 (1H, m), 8,09-8,14 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2972, 2226, 1677, 1607, 1449, 1366, 1326, 1301, 1155, 1107, 1027, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 10 **(Etapa 5) Éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil]carbámico**

[producto químico 44]



- 15 Se usó éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (425 mg, 0,96 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (360 mg, 77%).

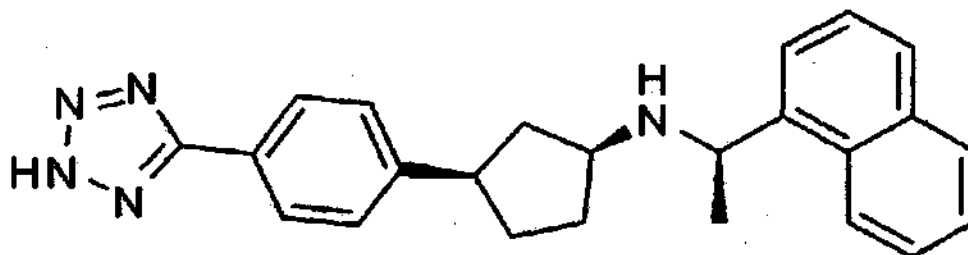
RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,42 (1H, s ancho), 1,26 (1H, s ancho), 1,53-1,59 (2H, m), 1,54 (9H, s), 1,61 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,98-2,04 (1H, m), 2,29 (1H, s ancho), 2,85 (1H, s ancho), 3,35-3,46 (1H, m), 6,03 (1H, s ancho), 7,38-7,42 (2H, m), 7,51-7,59 (3H, m), 7,66 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,90-7,99 (4H, m), 8,03-8,09 (1H, m);

- 20 IR (KBr) ν máx 3431, 3092, 3049, 2975, 2936, 1639, 1451, 1370, 1332, 1155, 841, 786 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 6) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina

[producto químico 45]



- 25 Se usó éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil]carbámico (355 mg, 0,73 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (320 mg).

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,73 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,79-1,89 (2H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,15 (1H, s ancho), 2,49-2,56 (1H, m), 3,09 (1H, s ancho), 3,58 (1H, s ancho), 5,35 (1H, s ancho), 7,48 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,59-7,68 (3H, m),

7,95-8,05 (5H, m), 8,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,34 (1H, s ancho), 9,84 (1H, s ancho);

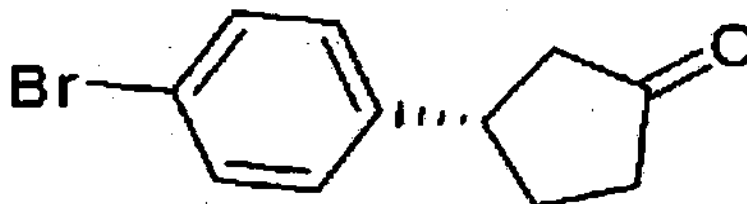
IR (KBr) ν máx 3405, 2961, 1736, 1619, 1496, 1440, 1245, 1072, 998, 847, 804, 780, 551 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 384 (M+H)⁺.

(Ejemplo 4) Clorhidrato de (3S)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina

5 **(Etapa 1) (3S)-3-(4-Bromofenil)ciclopentanona**

[producto químico 46]



Se usó ácido 4-bromofenilbórico (3,61 g, 18 mmol), ciclopentenona (0,50 ml, 6,0 mmol) y (S)-BINAP (224 mg, 0,36 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (1,31 g, 90%).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,90-2,00 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,40-2,51 (2H, m), 2,66 (1H, dd, J = 17,8, 7,6 Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz);

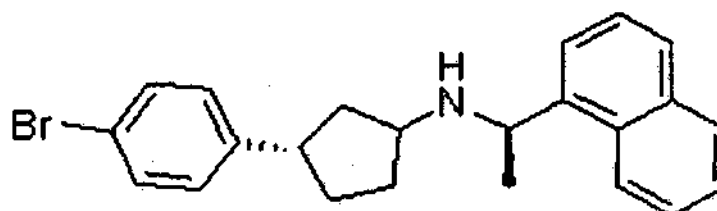
IR (KBr) ν máx 2969, 2903, 1738, 1492, 1402, 1133, 1009, 822 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z: 238 (M)⁺.

(Etapa 2) (3S)-3-(4-Bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

15

[producto químico 47]



Se usó (3S)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona (1,00 g, 4,1 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (1,60 g, 97%).

20 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,41-2,16 (5,5H, m), 1,50 y 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,29-2,36 (0,5H, m), 2,81-2,91 (0,5H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,28-3,35 (0,5H, m), 4,69-4,76 (1H, m), 7,01 y 7,09 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 y 7,38 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87-7,90 (1H, m), 8,17-8,23 (1H, m);

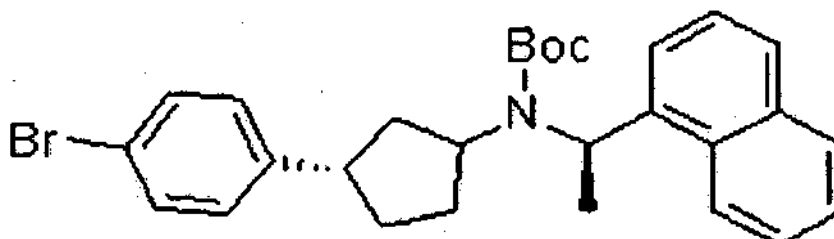
IR (película delgada) ν máx 2954, 2863, 1595, 1489, 1444, 1173, 1135, 1074, 1010, 820, 800, 779, 526 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 394 (M+H)⁺.

(Etapa 3) Éster terc-butílico del ácido [(3S)-3-(4-bromofenil)ciclopentil] [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico

25

[producto químico 48]



Se usó (3S)-3-(4-bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (1,20 g, 3,0 mmol) y se trató de una forma

similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (1,36 g, 91%).

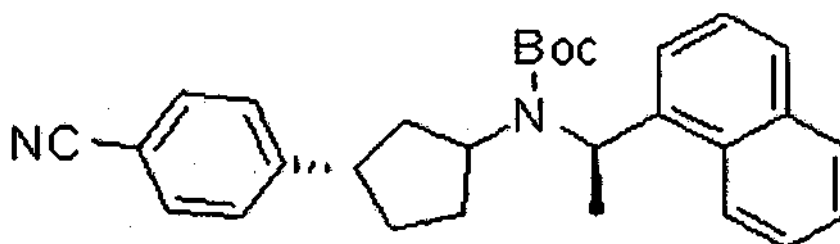
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,31 y 0,43 (1H, s ancho), 1,56-1,96 (16H, m), 2,31-2,46 (1H, m), 3,17-3,42 (2H, m), 6,15 (1H, s ancho), 6,85 y 6,99 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,25 y 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,43-7,53 (4H, m), 7,78-7,87 (2H, m), 8,11-8,15 (1H, m);

IR (película delgada) ν máx 2974, 1676, 1489, 1445, 1365, 1325, 1154, 1105, 1027, 1010, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 4) Éster terc-butílico del ácido [(3S)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico

[producto químico 49]



Se usó éster terc-butílico del ácido [(3S)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (600 mg, 1,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (292 mg, 55%).

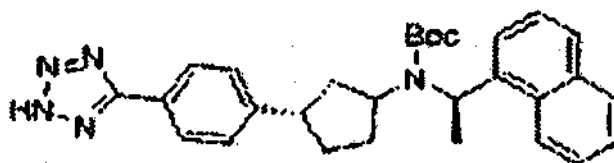
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,33 y 0,47 (1H, s ancho), 1,51-2,56 (18H, m), 3,32-3,44 (1H, m), 6,16 (1H, s ancho), 7,07 y 7,21 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,40-7,54 (6H, m), 7,78-7,88 (2H, m), 8,10-8,15 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2974, 2226, 1678, 1607, 1446, 1366, 1326, 1154, 1106, 1027, 780, 561 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 441 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 5) Éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil][(3S)-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil]carbámico

[producto químico 50]

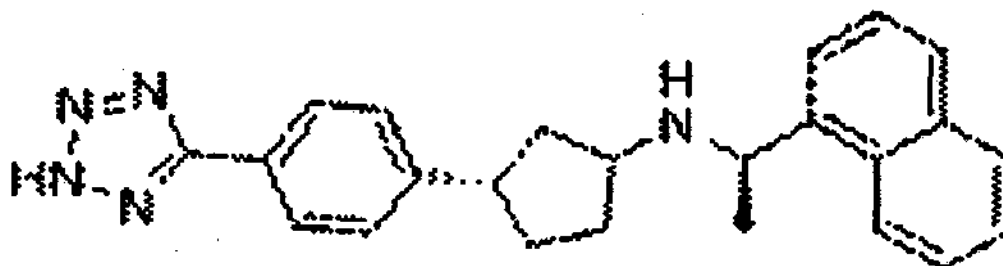


Se usó éster terc-butílico del ácido [(3S)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (170 mg, 0,39 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (59 mg, 32%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,33 y 0,49 (1H, s ancho), 1,12 (0,5H, s ancho), 1,54-2,54 (17,5H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 6,15 (1H, s ancho), 7,06 y 7,21 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42-7,55 (4H, m), 7,78-7,88 (3,5H, m), 7,94-8,04 (0,5H, s ancho), 8,10-8,13 (1H, m);

EM (BAR) m/z : 484 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 6) Clorhidrato de (3S)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina

[producto químico 51]



Se usó éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]{{(3S)-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil}carbámico (59 mg, 0,12 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (51 mg, 92%).

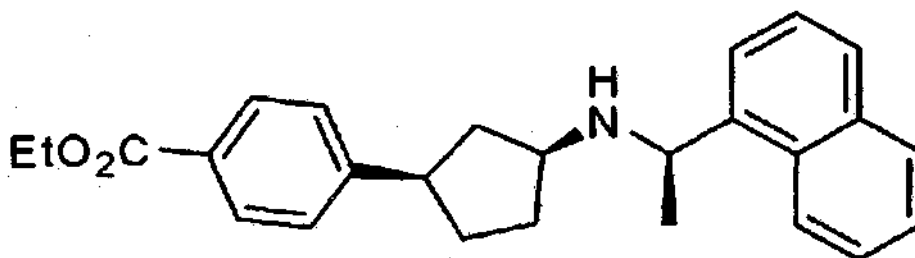
- 5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,65-1,74 (1H, m), 1,84 y 1,85 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,89-1,99 (2H, m), 2,09-2,49 (3H, m), 3,09-3,18 (1H, m), 3,66-3,80 (1H, m), 5,43-5,49 (1H, m), 7,41 y 7,48 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,59-7,70 (3H, m), 7,76-7,79 (1H, m), 7,93 y 7,96 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,99-8,03 (2H, m), 8,23-8,27 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 3379, 2962, 1739, 1618, 1511, 1496, 1440, 1384, 1066, 99-8, 846, 803, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 10 **(Ejemplo 5) Clorhidrato de N-[4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina**
(Etapa 1) Éster etílico del ácido 4-[(1R, 3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoico

[producto químico 52]



- 15 Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió (1S,3R)-3-(4-bromofenil)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (199 mg, 0,50 mmol) obtenida en la (Etapa 3) del (Ejemplo 3) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y etanol (2 ml), seguido de la adición de diisopropilamina (0,44 ml, 2,5 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) diclorometano (165 mg, 0,20 mmol). Después de desgasificar la mezcla en solución con ondas ultrasónicas, la mezcla se agitó durante una noche a 70 °C bajo una corriente de monóxido de carbono. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de agua y, a
- 20 continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice NH; acetato de etilo/hexano: 2/98 - 10/90) dando el compuesto del epígrafe (166 mg, 85%).

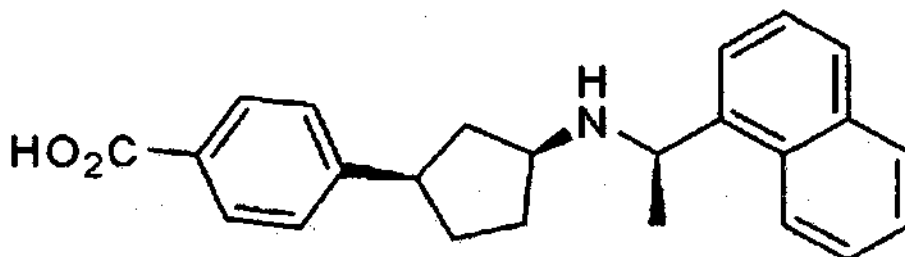
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,45-1,51 (1H, m), 1,51 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,64-1,82 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,26-2,32 (1H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 4,35 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,75 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 7,65 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,93 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz);

IR (película de líquido) ν máx 2956, 1714, 1609, 1366, 1276, 1178, 1102, 1021, 800, 778 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 30 **(Etapa 2) Clorhidrato del ácido 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoico**

[producto químico 53]



Se disolvió éster etílico del ácido 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoico (166 mg, 0,45 mmol) en etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), seguido de la adición de solución acuosa 2N de hidróxido de potasio, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción para hacer la solución de reacción ácida y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El material sólido obtenido se recogió por filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo, dando el compuesto del epígrafe (144 mg, 85%).

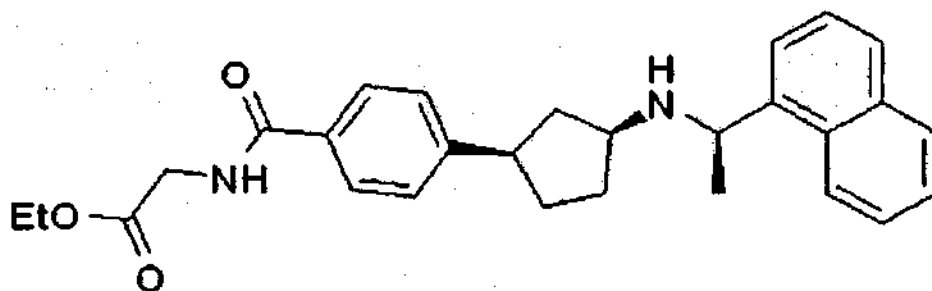
RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,71-1,94 (2H, m), 1,84 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,04-2,23 (3H, m), 2,51-2,59 (1H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,65-3,74 (1H, m), 5,45 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59-7,70 (3H, m), 7,74-7,80 (1H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (KBr) ν máx 2957, 2817, 1721, 1610, 1583, 1385, 1217, 1174, 1107, 806, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 360 (M+H) $^+$

(Etapa 3) Éster etílico de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina

[producto químico 54]



Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió clorhidrato del ácido 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoico (130 mg, 0,33 mmol) cloruro de metileno (2 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo (35 μl , 0,39 mmol). Después de completarse la adición gota a gota, se añadió una gota de N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó por destilación a presión reducida dando un producto bruto del cloruro de ácido. Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió clorhidrato de éster etílico de glicina (55 mg, 0,39 mmol) en cloruro de metileno (2 ml), seguido de la adición de trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol). Se añadió a la mezcla, gota a gota, una solución en cloruro de metileno del cloruro de ácido, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio saturado a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo entonces con cloruro de metileno. Después de secar la solución extraída sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice NH; acetato de etilo/hexano: 30/70 - 60/40) dando el compuesto del epígrafe (141 mg, 97%).

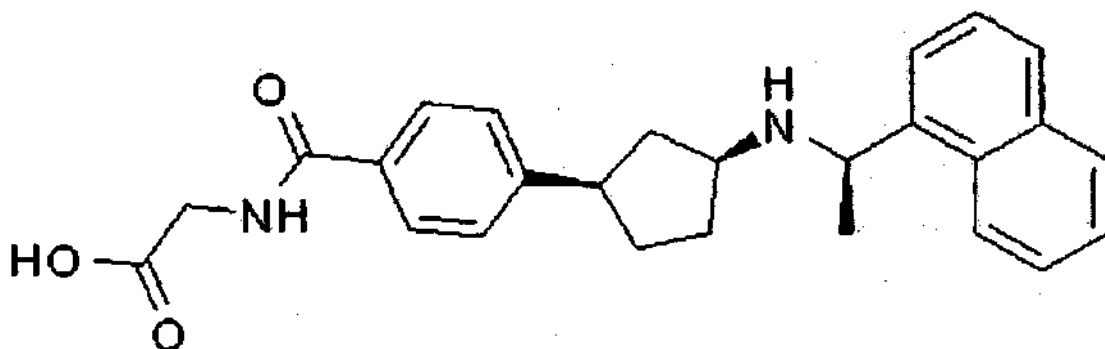
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,45-1,53 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,64-1,83 (2H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,27-2,34 (1H, m), 2,92-3,01 (1H, m), 3,16-3,24 (1H, m), 4,23 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,26 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,76 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,60 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,6 Hz);

IR (película delgada) ν máx 3329, 2956, 1749, 1648, 1540, 1503, 1375, 1202, 1025, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 445 (M+H) $^+$.

(Etapa 4) Clorhidrato de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina

[producto químico 55]



Se disolvió éster etílico de N-{4-[(1R, 3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina (139 mg, 0,31 mmol) en etanol (2 ml), seguido de la adición de hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml), y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota, ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción para hacer la solución de reacción ácida, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron éter diisopropílico y agua a la mezcla de reacción, seguido de tratamiento por ondas ultrasónicas, y a continuación se recogió el sólido generado por filtración dando el compuesto del epígrafe (52 mg, 37%).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,71-1,90 (2H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,03-2,18 (3H, m), 2,47-2,53 (1H, m), 3,04-3,13 (1H, m), 3,60-3,68 (1H, m), 3,98 (2H, s), 5,45 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57-7,69 (3H, m), 7,75-7,80 (3H, m), 7,99 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz);

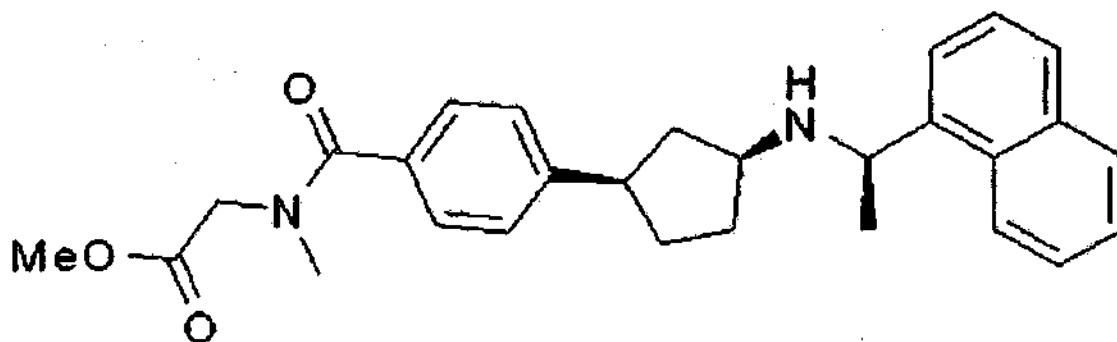
IR (KBr) ν máx 3380, 2934, 1611, 1568, 1546, 1501, 1387, 1297, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 417 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 6) Clorhidrato de N-metil-N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina

(Etapa 1) Éster metílico de N-metil-N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina

[producto químico 56]



Se usó clorhidrato del ácido 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoico (140 mg, 0,35 mmol) obtenido en la (Etapa 2) del (Ejemplo 5) y clorhidrato del éster metílico de N-metilglicina (59 mg, 0,42 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (120 mg, 76%).

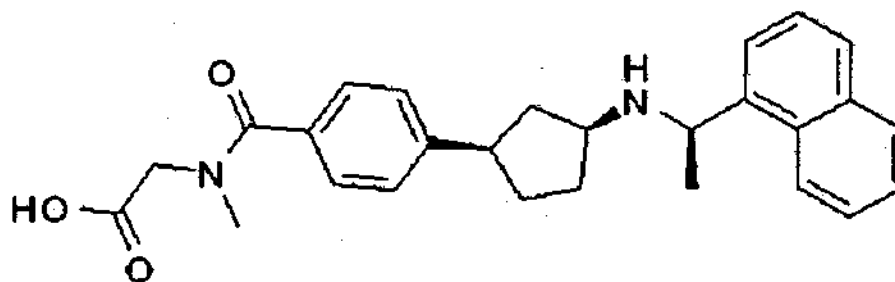
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,51 (1H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,61-1,81 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,87-2,97 (1H, m), 3,04 y 3,08 (3H, s), 3,14-3,22 (1H, m), 3,74 y 3,76 (3H, s), 4,00 y 4,26 (2H, s), 4,74 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,18-7,39 (4H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,6 Hz);

IR (película delgada) ν máx 2953, 1749, 1639, 1482, 1446, 1394, 1210, 1174, 1076, 845, 802, 781 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 445 (M+H) $^+$.

(Etapa 2) Clorhidrato de N-metil-N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina

[producto químico 57]



Se usó éster metílico de N-metil-N-{4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoi]glicina (118 mg, 0,27 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (56 mg, 45%).

- 5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,66-1,90 (2H, m), 1,82 y 1,83 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,99-2,21 (3H, m), 2,46-2,56 (1H, m), 3,00 y 3,09 (3H, s), 3,03-3,15 (1H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 3,80 y 4,17 (2H, s), 5,41-5,48 (1H, m), 7,27 y 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,38 y 7,43 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,58-7,69 (3H, m), 7,74-7,77 (1H, m), 8,00 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,21-8,25 (1H, m);

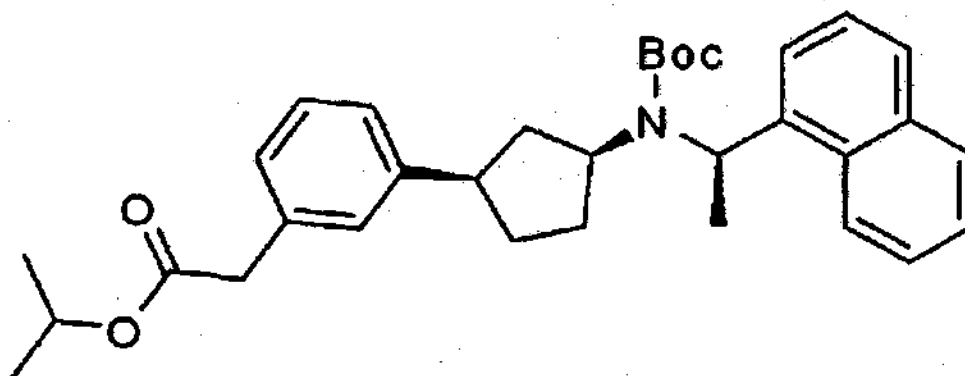
IR (KBr) ν máx 3413, 2971, 1729, 1610, 1482, 1450, 1386, 1077, 804, 780 cm^{-1} ;

- 10 EM (BAR) m/z : 431 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 7) Clorhidrato del ácido {3-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético

(Etapa 1) Éster isopropílico del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético

[producto químico 58]



- 15 Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió, gota a gota hexametildisilazida de litio (solución 1,0M de hexano) (7,6 ml, 7,6 mmol), a bis(dibencilidenoacetona)paladio (35 mg, 0,06 mmol) y tetrahidrobórato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-4,5-dihidroimidazolío (29 mg, 0,06 mmol), y luego se añadieron secuencialmente a la mezcla éster terc-butílico del ácido [[(1S,3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentil][[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (50 mg, 1,5 mmol) obtenido en la
- 20 (Etapa 3) del (Ejemplo 1), se añadieron secuencialmente a la mezcla acetato de isopropilo (0,36 ml, 3,0 mmol) y tolueno (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo entonces con éter. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 5/95 - 15/85) dando el compuesto del epígrafe (596 mg, 76%).

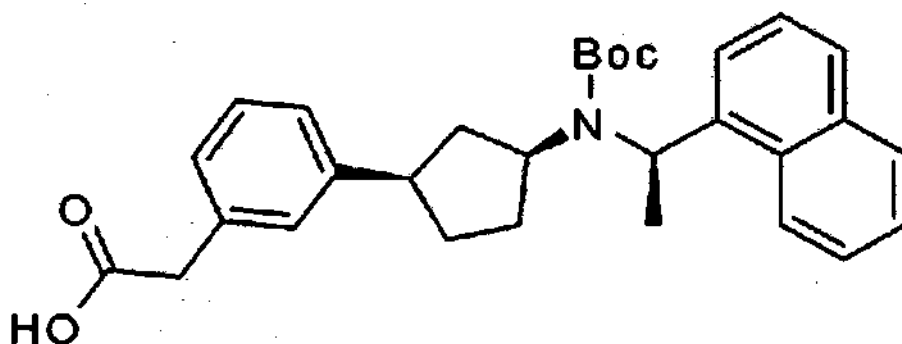
- 25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49 (1H, s ancho), 1,21 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,58-1,67 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,65 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,89-1,96 (1H, m), 2,36 (1H, s ancho), 2,63-2,74 (1H, m), 3,30 (1H, tt, $J = 10,9, 5,0$ Hz), 3,52 (2H, s), 4,99 (1H, sep, $J = 6,3$ Hz), 6,17 (1H, s ancho), 7,05-7,11 (3H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 1,45-7-,56 (4H, m), 7,80-7,88 (2H, m), 8,11-8,16 (1H, m);

IR (ATR) ν máx 2976, 1729, 1672, 1446, 1364, 1324, 1302, 1252, 1152, 1105, 778 cm^{-1} ;

- 30 EM (BAR) m/z : 516 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 2) Ácido {3-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético

[producto químico 59]



Se disolvió éster isopropílico del ácido {3-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil]acético (590 mg, 1,1 mmol) en isopropanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), seguido de la adición de solución acuosa 4N de hidróxido de potasio, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota, ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción para hacer la solución de reacción ácida, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 30/70 - 50/50) dando el compuesto del epígrafe (419 mg, 77%).

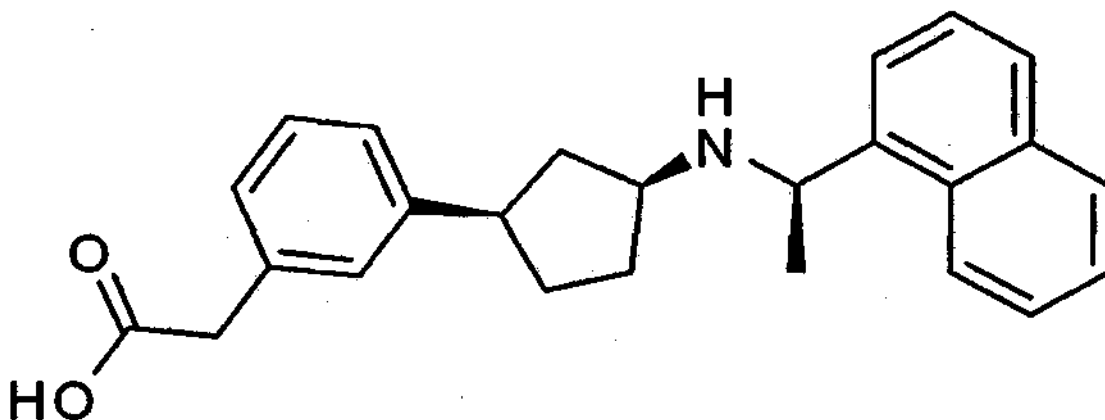
10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49 (1H, s ancho), 1,56-1,66 (3H, m), 1,59 (9H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,88-1,95 (1H, m), 2,35 (1H, s ancho), 2,63-2,74 (1H, m), 3,30 (1H, tt, J = 10,8, 5,0 Hz), 3,59 (2H, s), 6,17 (1H, s ancho), 7,06-7,13 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,56 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,84-7,88 (1H, m), 8,11-8,15 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2974, 1735, 1711, 1675, 1451, 1366, 1326, 1155, 1028, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 474 (M+H) $^+$.

15 **(Etap 3) Clorhidrato del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil]acético**

[producto químico 60]



Se disolvió ácido {3-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil]acético (417 mg, 0,88 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), seguido de la adición de una solución en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico 4N (2 ml), y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El disolvente de reacción se eliminó por destilación a presión reducida, seguido de la adición de agua y cloruro de metileno. A continuación, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y luego se extrajo con cloruro de metileno. Después de secar la solución extraída sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), seguido de la adición de una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 1N (2 ml) y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió hexano al residuo, seguido de tratamiento por ondas ultrasónicas y, a continuación, el material sólido generado se recogió por filtración dando el compuesto del epígrafe (324 mg, 90%).

30 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,70-1,92 (2H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,00-2,21 (3H, m), 2,47-2,55 (1H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,61-3,70 (1H, m), 5,44 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,58-7,69 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz);

IR (KBr) ν máx 3418, 2957, 1725, 1586, 1446, 1383, 1247, 1173, 804, 780 cm^{-1} ;

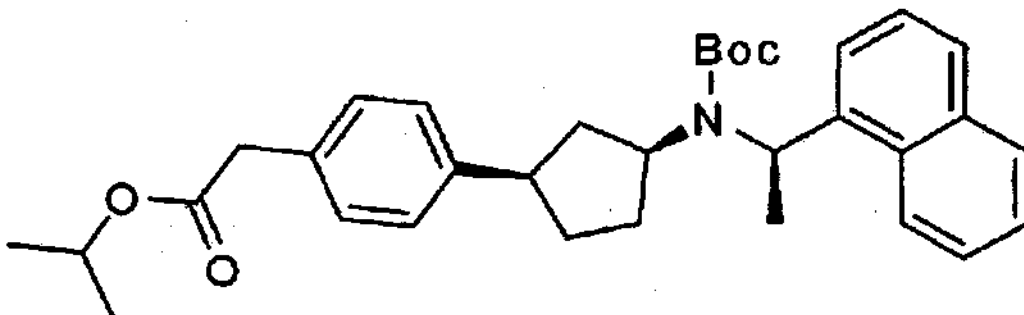
EM (BAR) m/z: 374 (M+H)⁺.

(Ejemplo 8) Clorhidrato del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

(Etapa 1) Éster isopropílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

5

[producto químico 61]



Se usó éster terc-butílico del ácido (1S,3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (1,00 g, 2,0 mmol) obtenido en la (Etapa 3) del (Ejemplo 3) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (617 mg, 59%).

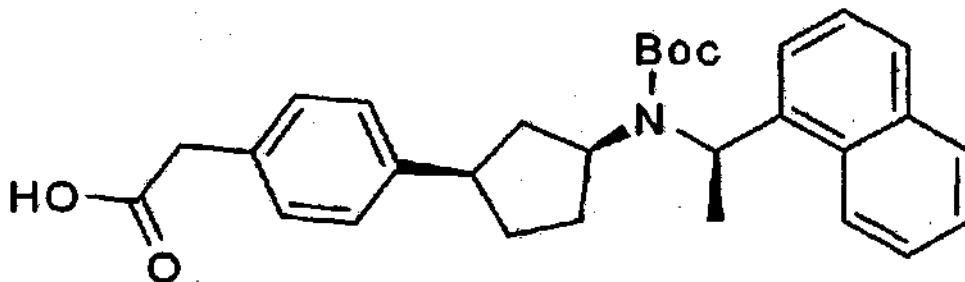
10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,48 (1H, s ancho), 1,22 (6H, d, J = 6,3 Hz), 1,58-1,67 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,65 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,88-1,94 (1H, m), 2,36 (1H, s ancho), 2,63-2,73 (1H, m), 3,30 (1H, tt, J = 10,9, 4,9 Hz), 3,52 (2H, s), 4,99 (1H, sep, J = 6,3 Hz), 6,17 (1H, s ancho), 7,11-7,19 (4H, m), 7,45-7,56 (4H, m), 7,78-7,89 (2H, m), 8,10-8,17 (1H, m);

IR (ATR) ν máx 2976, 1729, 1672, 1446, 1364, 1324, 1294, 1253, 1153, 1104, 1026, 804, 778 cm⁻¹;

EM (BAR) m/z: 516 (M+H)⁴.

15 **(Etapa 2) Ácido {4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético**

[producto químico 62]



20 Se usó éster isopropílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético (610 mg, 1,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (495 mg, 88%).

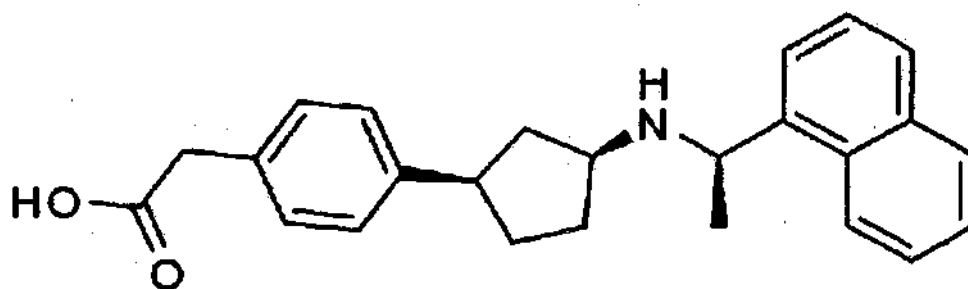
RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 0,48 (1H, s), 1,51-1,60 (3H, m), 1,59 (9H, s), 1,64 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,35 (1H, s), 2,62-2,73 (1H, m), 3,30 (1H, tt, J = 10,8, 5,0 Hz), 3,59 (2H, s), 6,17 (1H, s), 7,11-7,19 (4H, m), 7,45-7,55 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83-7,88 (1H, m), 8,10-8,15 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2975, 1737, 1710, 1675, 1452, 1366, 1327, 1302, 1238, 1156, 805, 779 cm⁻¹;

25 EM (BAR) m/z: 474 (M+H)⁺.

(Etapa 3) Clorhidrato del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

[producto químico 63]



Se usó {4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acético (489 mg, 1,0 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (381 mg, 90%).

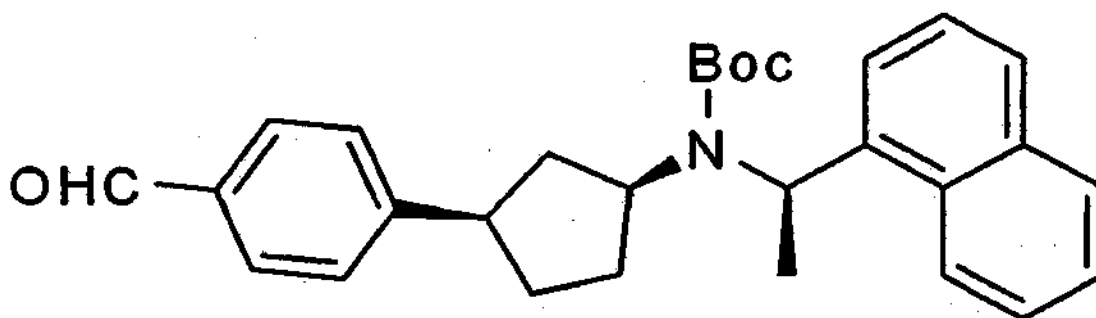
5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,73 (1H, td, J = 12,1, 10,2 Hz), 1,80-1,91 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,00-2,21 (3H, m), 2,46-2,52 (1H, m), 2,98-3,07 (1H, m), 3,55 (2H, s), 3,61-3,69 (1H, m), 5,44 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,20 (4H, s), 7,58-7,70 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz);

IR (KBr) ν máx 3420, 2956, 2684, 1712, 1580, 1517, 1404, 1383, 1235, 806, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 374 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 9) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico

10 **(Etapa 1) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-Formilfenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico**
[producto químico 64]



15 Bajo una corriente de nitrógeno, éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (441 mg, 1,0 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 3) se disolvió en cloruro de metileno (5 ml). La mezcla se enfrió hasta -78°C , seguido de la adición de hidruro de diisobutilaluminio (solución en tolueno 1,0M) (1,2 ml, 1,2 mmol). Después de completarse la adición gota a gota, se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción hidrogenosulfato de sodio decahidratado, y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. La solución de reacción se filtró para separar el material insoluble, y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 10/90 - 15/85) dando el compuesto del epígrafe (416 mg, 94%).

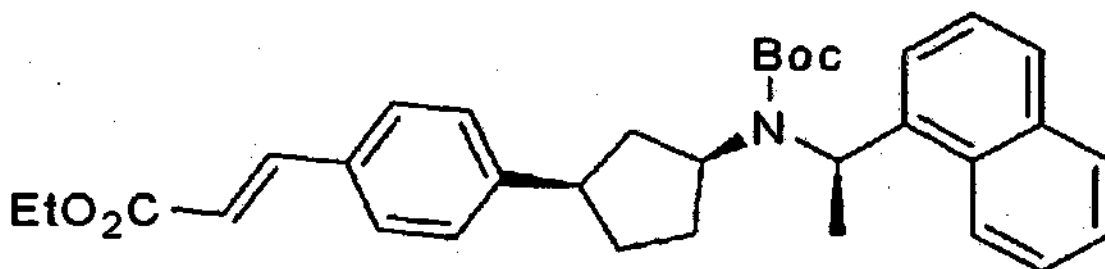
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,52 (1H, s ancho), 1,58-1,63 (3H, m), 1,61 (9H, s), 1,66 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,93-2,00 (1H, m), 2,41 (1H, s ancho), 2,74-2,84 (1H, m), 3,29-3,38 (1H, m), 6,19 (1H, s ancho), 7,34 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85-7,89 (1H, m), 8,11-8,14 (1H, m), 9,95 (1H, s);

IR (KBr) ν máx 2974, 1677, 1605, 1448, 1366, 1326, 1169, 1155, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 444 (M+H) $^+$.

(Etapa 2) Éster etílico del ácido (2E)-3-{4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acrílico

30 [producto químico 65]



5 Bajo una corriente de nitrógeno, se suspendió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%) (44 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), seguido de la adición de dietilfosonoacetato de etilo (0,24 ml, 1,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió a la mezcla una solución en tetrahidrofurano de éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-formilfenil)ciclopentil][(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]carbámico (407 mg, 0,92 mmol), y la mezcla se agitó seguidamente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió a la solución de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la solución se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 10/90 - 15/85) dando el compuesto del epígrafe (475 mg).

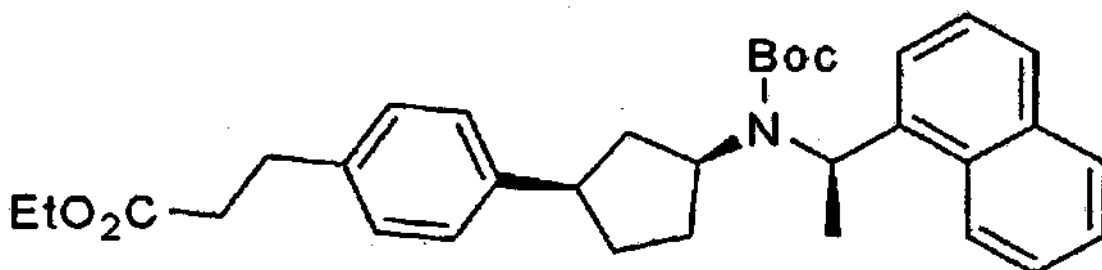
10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51 (1H, s ancho), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56-1,63 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,65 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,90-1,96 (1H, m), 2,39 (1H, s ancho), 2,67-2,77 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,18 (1H, s ancho), 6,38 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,46-7,52 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,84-7,88 (1H, m), 8,11-8,15 (1H, m);

15 IR (KBr) ν máx 2976, 1713, 1676, 1635, 1448, 1366, 1325, 1309, 1157, 1106, 1028, 982, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 514 (M+H) $^+$.

(Etapla 3) Éster etílico del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 66]



20 Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió éster etílico del ácido (2E)-3-{4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acrílico (470 mg, 0,91 mmol) en etanol (5 ml). Después de añadir paladio al 10% /carbón (40 mg) a la mezcla, la atmósfera se reemplazó por hidrógeno, y a continuación la mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 5/95 - 15/85) dando el compuesto del epígrafe (420 mg, 89%).

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 (1H, s ancho), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,62 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,64 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,36 (1H, s ancho), 2,58 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,61-2,71 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,17 (1H, s ancho), 7,10 (4H, s), 7,45-7,55 (4H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,83-7,88 (1H, m), 8,11-8,15 (1H, m);

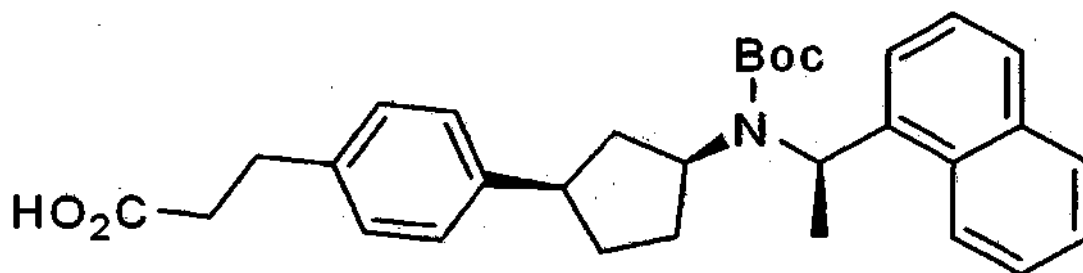
30 IR (película delgada) ν máx 2976, 1735, 1676, 1513, 1448, 1366, 1326, 1302, 1156, 1107, 1028, 805, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 516 (M+H) $^+$.

(Etapla 4) Ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 67]

35



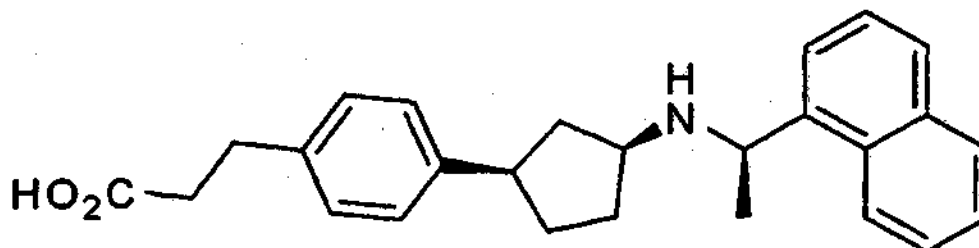
5 Se usó éster etílico del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)((1R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclopentil]fenil}propanoico (200 mg, 0,39 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (188 mg, 100%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48 (1H, s ancho), 1,51-1,62 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,64 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,87-1,93 (1H, m), 2,35 (1H, s ancho), 2,62-2,72 (1H, m), 2,65 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 6,17 (1H, s ancho), 7,10 (4H, s), 7,46-7,51 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,84-7,87 (1H, m), 8,11-8,15 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2975, 1738, 1710, 1675, 1513, 1451, 1366, 1326, 1303, 1240, 1156, 1106, 1028, 805, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 488 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 **(Etapa 5) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}propanoico**

[producto químico 68]



15 Se usó ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)((1R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)ciclopentil]fenil}propanoico (182 mg, 0,37 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (159 mg, 100%).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,68-1,75 (1H, m), 1,82-1,89 (1H, m), 1,83 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,00-2,20 (3H, m), 2,45-2,51 (1H, m), 2,56 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,86 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,97-3,05 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 5,43 (1H, q, $J = 6,4$ Hz), 7,15 (4H, s), 7,58-7,69 (3H, m), 7,76 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,00 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz);

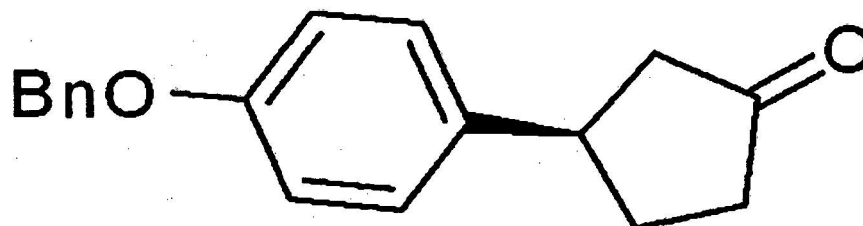
IR (KBr) ν máx 2956, 2830, 1735, 1696, 1581, 1516, 1442, 1384, 1234, 1144, 805, 779 cm^{-1} ;

20 EM (BAR) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 10) Clorhidrato del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenilo}acético

(Etapa 1) (3R)-3-[4-(Benciloxi)fenil]ciclopentanona

[producto químico 69]



25 Se usó ácido 4-benciloxifenilbórico (15,1 g, 66 mmol) y ciclopentenona (2,5 ml, 30 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 3) dando el compuesto del epígrafe (5,09 g, 64%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,89-2,00 (1H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 18,4, 7,4$ Hz), 3,32-

3,43 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,45 (5H, m);

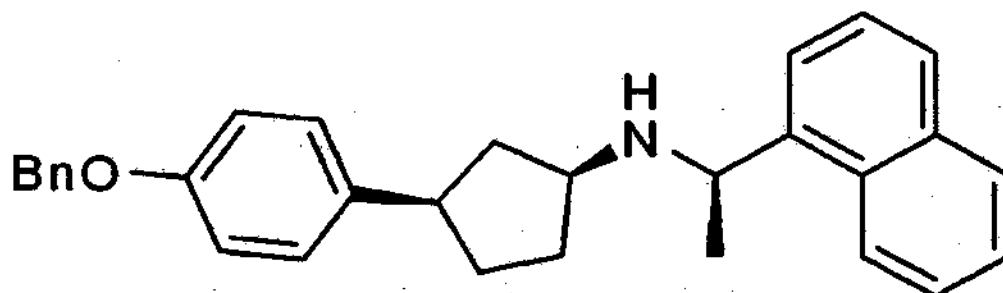
IR (KBr) ν máx 2889, 1735, 1612, 1514, 1454, 1380, 1253, 1134, 1044, 831, 740 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z: 266 (M)⁺.

(Etapa 2) (1S,3R)-3-[4-(Benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

5

[producto químico 70]



Se usó (3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]ciclopentanona (894 mg, 5,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (746 mg, 44%).

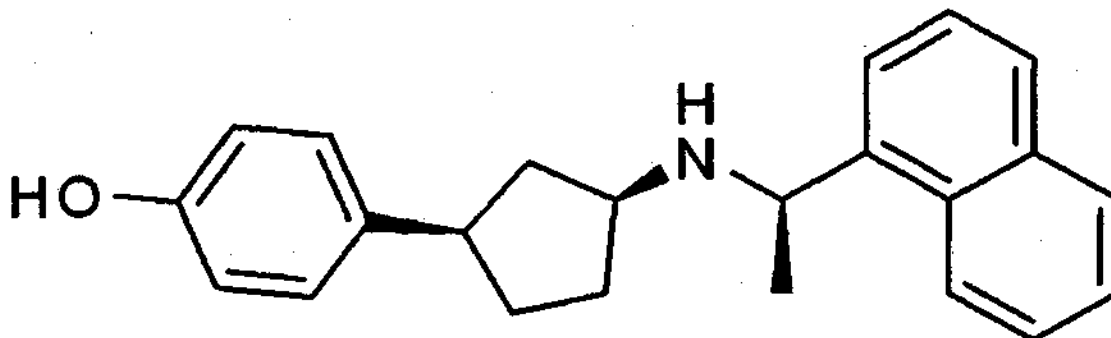
10 RMN de ¹H (COCl₂) δ : 1,41-1,49 (1H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,61-1,78 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 4,75 (1H, q, J = 6,5 Hz), 5,03 (2H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,38 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz);

IR (película delgada) ν máx 2951, 2862, 1609, 1511, 1453, 1239, 1176, 1025, 800, 779, 736, 696 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z: 421 (M)⁺.

15 **(Etapa 3) 4-[(1R,3S)-3-[[1-(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol**

[producto químico 71]



20 Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió (1S,3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (740 mg, 1,8 mmol) en metanol (10 ml). Después de añadir paladio al 10%/carbón (70 mg) a la mezcla, la atmósfera se reemplazó por hidrógeno, y a continuación la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se separó el catalizador por filtración, y el disolvente del filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (metanol/cloruro de metileno: 0/100 - 10/90) dando el compuesto del epígrafe (427 mg, 73%).

25 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,47-1,60 (1H, m), 1,57 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,68-1,80 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,76-2,87 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 4,82 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,47-7,56 (3H, m), 7,72 (1H, d ancho), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87-7,91 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,2 Hz);

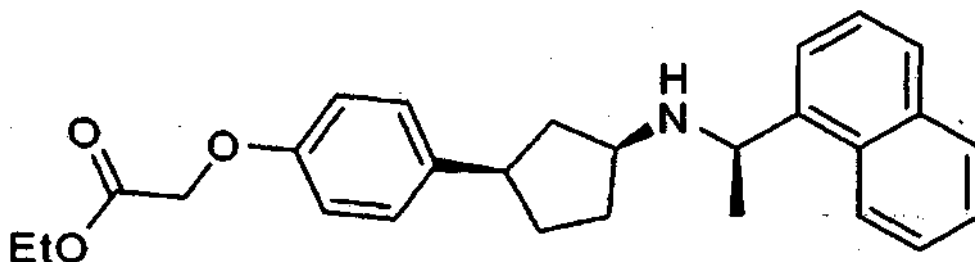
IR (KBr) ν máx 3283, 2953, 1612, 1595, 1515, 1447, 1370, 1246, 1172, 830, 800, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 332 (M+H)⁺.

(Etapa 4) Éster etílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[[1-(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

30

[producto químico 72]



Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron N,N-dimetilformamida (5 ml) y bromoacetato de etilo (0,13 ml, 1,2 mmol) a 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (331 mg, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (207 mg, 1,5 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Después de secar la solución extraída sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice NH; acetato de etilo/hexano: 5/95 - 8/92) dando el compuesto del epígrafe (298 mg, 71%).

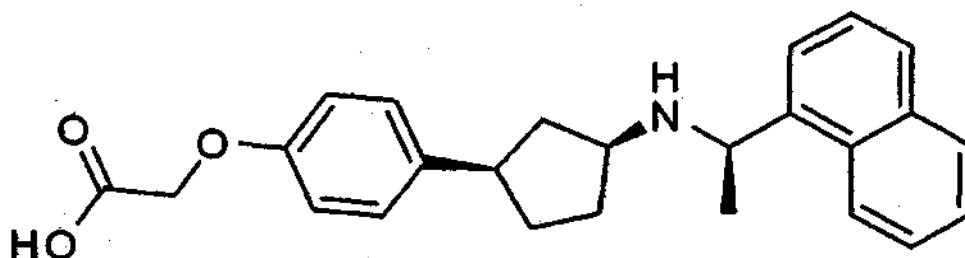
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39-1,50 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,27 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,58 (2H, s), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,86-7,90 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2942, 2861, 1756, 1733, 1676, 1510, 1192, 1179, 1083, 800, 778 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 418 (M+H) $^+$.

(Etapla 5) Clorhidrato del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 73]



Se disolvió éster etílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (720 mg, 1,7 mmol) en etanol (5 ml), seguido de la adición de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (5 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota, ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción para hacer la solución de reacción ácida y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, la solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (6 ml), seguido de la adición de una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 1N (2 ml) y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron la residuo acetato de etilo y hexano, seguido de tratamiento de ondas ultrasónicas, y luego el material sólido generado se recogió por filtración dando el compuesto del epígrafe (237 mg, 87%).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,63-1,73 (1H, m), 1,79-1,87 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,98-2,20 (3H, m), 2,43-2,50 (1H, m), 2,94-3,04 (1H, m), 3,60-3,69 (1H, m), 4,61 (2H, s), 5,43 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz) 7,58-7,69 (3H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz);

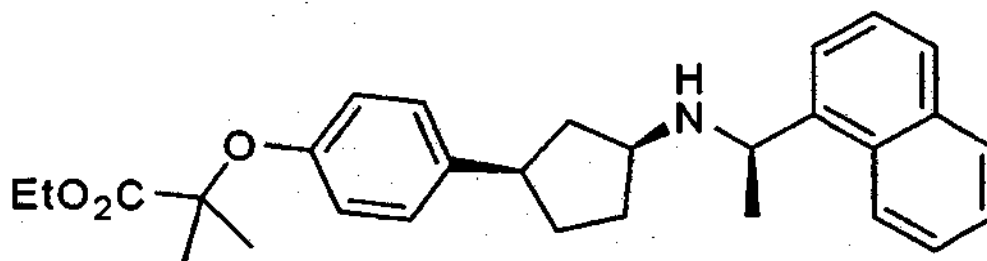
IR (KBr) ν máx 3411, 2966, 1734, 1609, 1512, 1402, 1223, 1179, 1066, 829, 803, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 390 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 11) Clorhidrato del ácido 2-metil-2-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico

(Etapla 1) Éster etílico del ácido 2-metil-2-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico

[producto químico 74]



Bajo una corriente de nitrógeno, se añadió N,N-dimetilformamida (3 ml) a 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (180 mg, 0,49 mmol) obtenido en la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) y carbonato de potasio (135 mg, 0,98 mmol). Se añadió luego éster etílico del ácido 2-bromo-2-metilpropiónico (86 μ l, 0,59 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 días a 100 °C. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice NH; acetato de etilo/hexano: 2/98 - 10/90) dando el compuesto del epígrafe (131 mg, 60%).

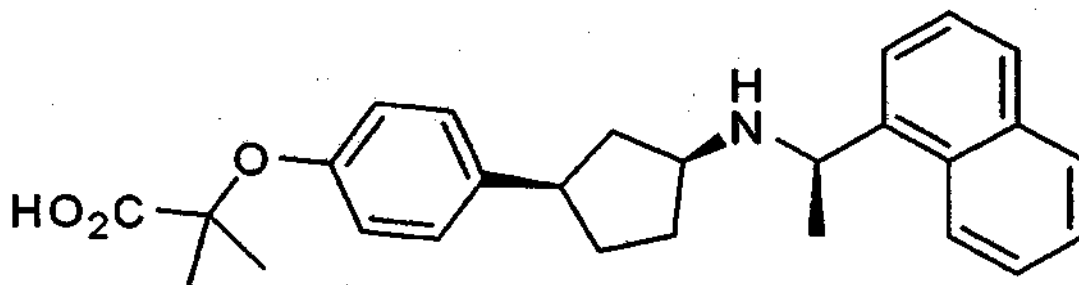
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (1H, td, J = 11,8, 9,5 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,57 (6H, s), 1,59-1,77 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (película delgada) ν máx 2944, 2864, 1732, 1509, 1283, 1234, 1176, 1138, 1023, 800, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 446 (M+H) $^+$.

(Etapa 2) Clorhidrato del ácido 2-metil-2-[4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]propanoico

[producto químico 75]



Se disolvió éster etílico del ácido 2-metil-2-[4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]propanoico (130 mg, 0,29 mmol) en etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml), seguido de la adición de solución acuosa 2N de hidróxido de potasio, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota, ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción para hacer la solución de reacción ácida, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (3 ml), seguido de la adición de una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 1N (1 ml), y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y hexano al residuo, seguido de tratamiento de ondas ultrasónicas, y luego el material sólido generado se recogió por filtración dando el compuesto del epígrafe (102 mg, 77%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,52 (6H, s), 1,62-1,72 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,97-2,19 (3H, m), 2,44-2,52 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 5,93 (1H, q, J = 6,7 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58-7,69 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,6 Hz);

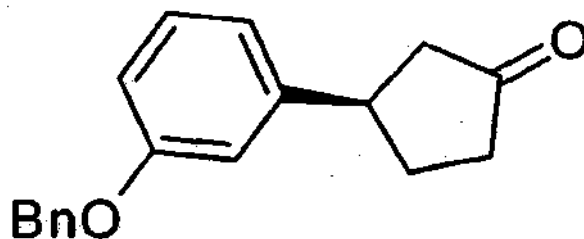
IR (KBr) ν máx 3419, 2941, 1732, 1584, 1510, 1466, 1385, 1237, 1148, 803, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 418 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 12) Clorhidrato del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

(Etapa 1) (3R)-3-[4-(Benciloxi)fenil]ciclopentanona

[producto químico 76]



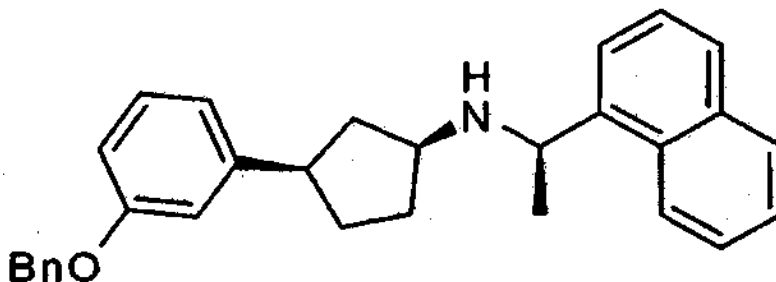
Se usó ácido 3-benciloxifenilbórico (15,0 g, 66 mmol) y ciclopentenona (2,5 ml, 30 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 3) dando el compuesto del epígrafe (8,35 g).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,92-2,05 (1H, m), 2,24-2,37 (2H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,66 (1H, dd, $J = 18,2, 7,6$ Hz), 3,35-3,44 (1H, m), 5,07 (2H, s), 6,85-6,89 (3H, m), 7,24-7,29 (1H, m), 7,31-7,46 (5H, m); IR (ATR) ν máx 2960, 2880, 1737, 1580, 1489, 1445, 1255, 1148, 1025, 736, 693 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z : 266 (M) $^+$.

(Etapa 2) (1S,3R)-3-[3-(Benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

[producto químico 77]



10

Se usó (3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]ciclopentanona (1,71 g, 10,0 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (984 mg, 30%).

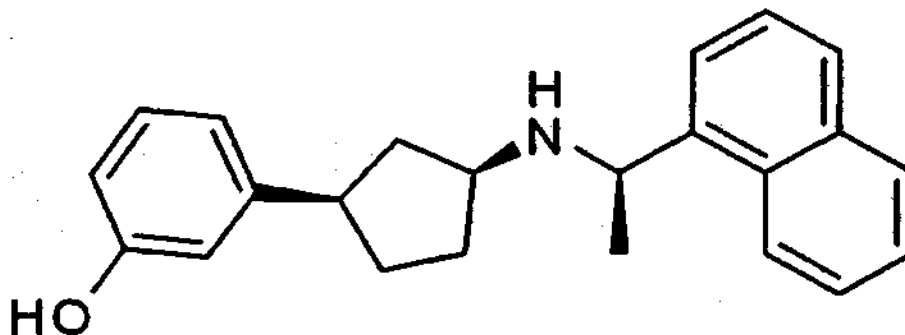
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42-1,53 (1H, m), 1,51 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,60-1,82 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,25-2,32 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 4,75 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 5,02 (2H, s), 6,78 (1H, dd, $J = 7,8, 2,3$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,85-6,87 (1H, m), 7,18 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,29-7,54 (8H, m), 7,65 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,86-7,89 (1H, m), 8,21 (1H, d, $J = 8,2$ Hz);

IR (ATR) ν máx 2949, 2861, 1580, 1486, 1444, 1257, 1155, 1026, 776, 734, 694 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 422 (M+H) $^+$.

(Etapa 3) 3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol

[producto químico 78]



20

Se usó (1S,3R)-3-[3-(benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (971 mg, 2,3 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando 530 mg (69%) del compuesto del epígrafe.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46-1,55 (1H, m), 1,54 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,65-1,81 (2H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 4,78 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 6,63 (1H, dd, $J = 7,8, 2,5$ Hz), 6,68 (1H, s),

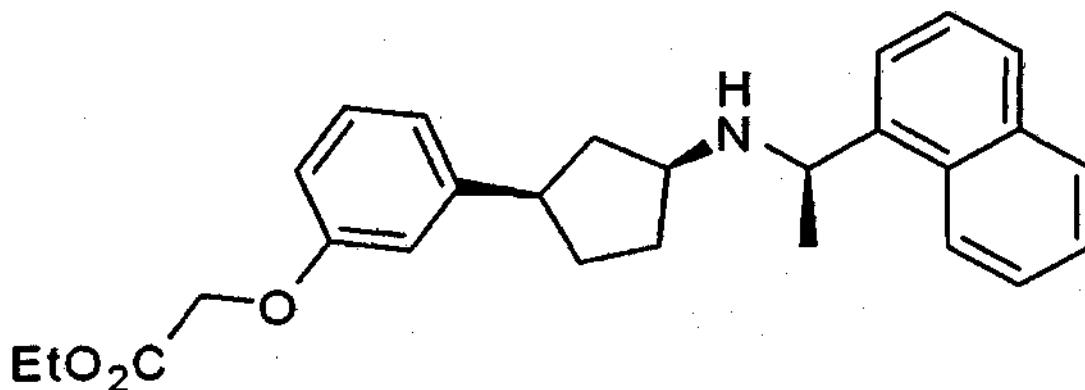
6,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46-7,55 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (KBr) ν máx 3277, 3047, 2953, 2866, 1597, 1585, 1453, 1268, 1157, 861, 779, 699 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 332 (M+H)⁺.

5 **(Etapa 4) Éster etílico del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético**

[producto químico 79]

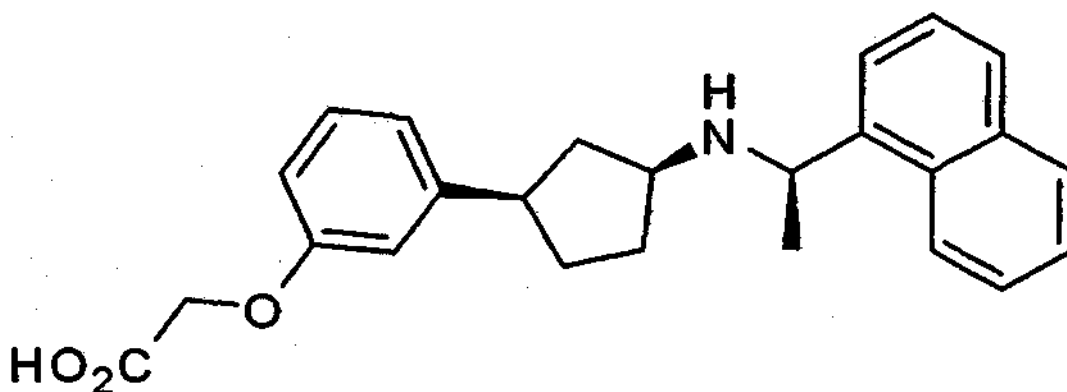


Se usó 3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (149 mg, 0,45 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (41 mg, 22%).

10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,42-1,52 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,60-1,81 (2H, m), 1,92-2,03 (2H, m), 2,24-2,31 (1H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,59 (2H, s), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 7,6, 2,3 Hz), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz).

15 **(Etapa 5) Clorhidrato del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético**

[producto químico 80]



Se usó éster etílico del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxilacético (40 mg, 0,10 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (31 mg, 76%).

20 RMN de ¹H (CD₃OD) δ : 1,71 (1H, td, J = 12,1, 10,2 Hz), 1,81-1,90 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,98-2,20 (3H, m), 2,46-2,53 (1H, m), 2,99-3,09 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 4,61 (2H, s), 5,44 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,0, 2,1 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,59-7,70 (3H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz);

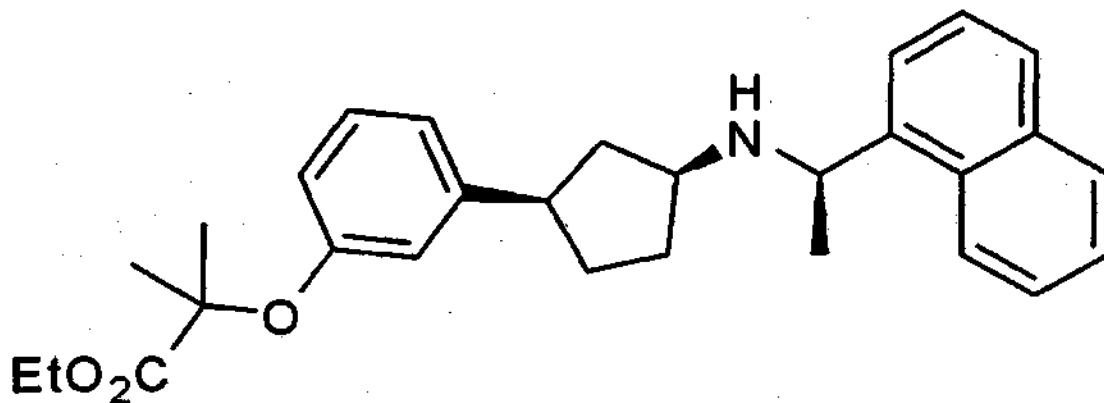
IR (KBr) ν máx 3410, 2956, 2820, 1736, 1585, 1442, 1244, 1161, 1075, 804, 780, 698 cm^{-1} ;

25 EM (BAR) m/z: 390 (M+H)⁺.

(Ejemplo 13) Clorhidrato del ácido 2-metil-2-{3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico

(Etapa 1) Éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico

[producto químico 81]

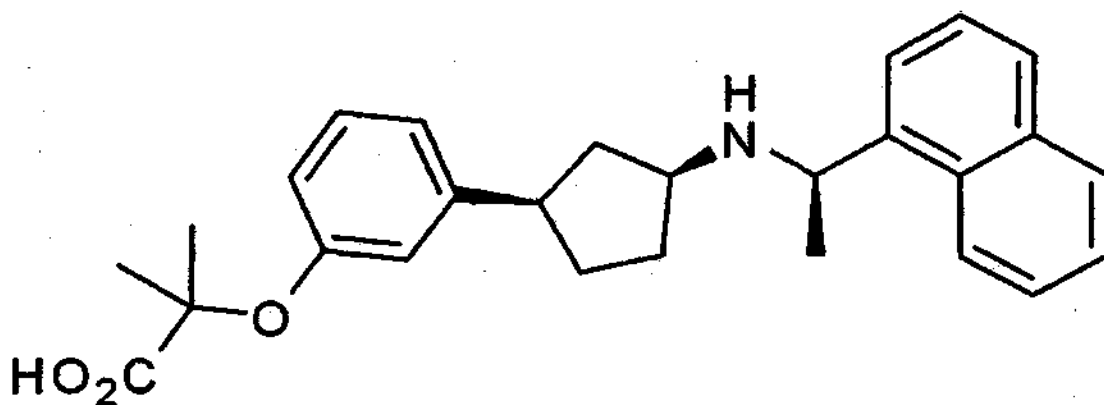


5 Se usó 3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (193 mg, 0,58 mmol) obtenido en la (Etapa 3) del (Ejemplo 12) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 11) dando el compuesto del epígrafe (100 mg, 44%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,39-1,48 (1H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,58 (6H, s), 1,61-1,78 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 4,03-4,17 (1H, m), 4,22 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,73 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,66 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(Etapa 2) Clorhidrato del ácido 2-metil-2-{3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico

[producto químico 82]



15 Se usó éster etílico del ácido 2-metil-2-{3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}propanoico (100 mg, 0,22 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 11) dando el compuesto del epígrafe (52 mg, 51%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,54 (6H, s), 1,69 (1H, td, J = 12,1, 10,2 Hz), 1,79-1,88 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,97-2,19 (3H, m), 2,46-2,53 (1H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 3,61-3,70 (1H, m), 5,43 (1H, q, J = 6,8 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 6,79 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58-7,70 (3H, m), 7,74 (1H, dd, J = 7,2, 1,0 Hz), 8,00 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz);

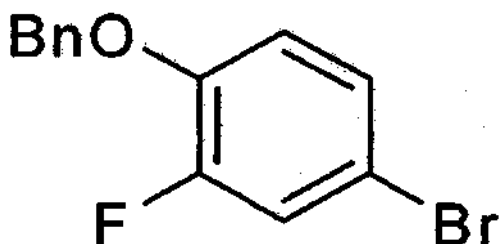
IR (KBr) ν máx 3419, 2958, 1735, 1602, 1583, 1487, 1467, 1444, 1252, 1149, 803, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 (Ejemplo 14) Clorhidrato del ácido {2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

(Etapa 1) 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno

[producto químico 83]



5 Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvieron 4-bromo-2-fluorofenol (14,9 g, 78 mmol) y carbonato de potasio (13,0 g, 94 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), seguido de la adición de bromuro de bencilo (10,2 ml, 86 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y el disolvente se concentró a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 0/100 - 5/95) dando el compuesto del epígrafe (21,9 g, 100%).

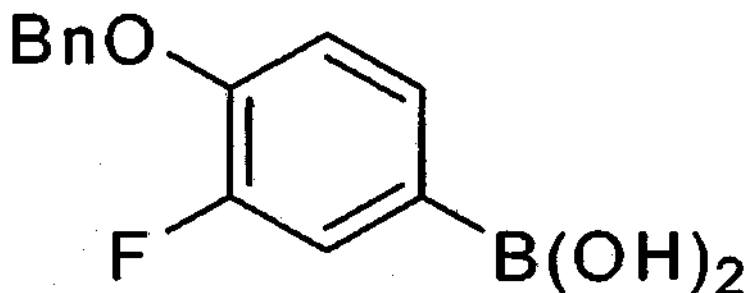
10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 5,12 (2H, s), 6,86 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,31-7,44 (5H, m);

IR (KBr) ν máx 2937, 1582, 1498, 1388, 1302, 1266, 1201, 1131, 1008, 865, 805, 754, 700 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z: 280 (M) $^+$.

(Etapla 2) Ácido [4-(benciloxi)-3-fluorofenil]borónico

[producto químico 84]

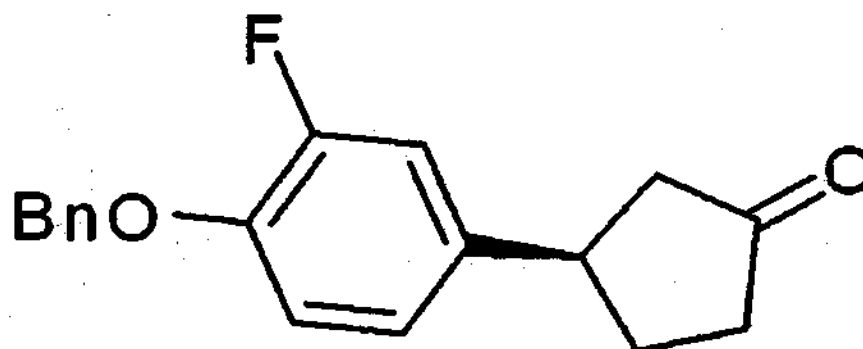


15 Bajo corriente de nitrógeno, se disolvió 1-(benciloxi)-4-bromo-2-fluorobenceno (12,0 g, 43 mmol) en tetrahidrofurano, seguido de la adición de borato de triisopropilo (11,8 ml, 51 mmol), y luego se enfrió la mezcla hasta -78°C . Se añadió lentamente, gota a gota butil litio (solución en hexano 1,55M) (30 ml, 47 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C . Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se suspendió en hexano, y luego se recogió por filtración dando el compuesto del epígrafe (9,27 g, 88%).

EM (IE) m/z: 246 (M) $^+$.

25 **(Etapla 3) (3R)-3-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]ciclopentanona**

[producto químico 85]



Se usó ácido [4-(benciloxi)-3-fluorofenil]borónico (5,00 g, 20 mmol) y ciclopentenona (0,85 ml, 10 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 3) dando el compuesto del epígrafe (1,95 g, 68%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,88-1,97 (1H, m), 2,23-2,33 (2H, m), 2,38-2,48 (2H, m), 2,64 (1H, dd, $J = 18,3, 7,1$ Hz), 3,35 (1H, tt, $J = 10,7, 5,0$ Hz), 5,14 (2H, s), 6,90 (1H, dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 6,96 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 12,2, 2,2$ Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,43-7,45 (2H, m);

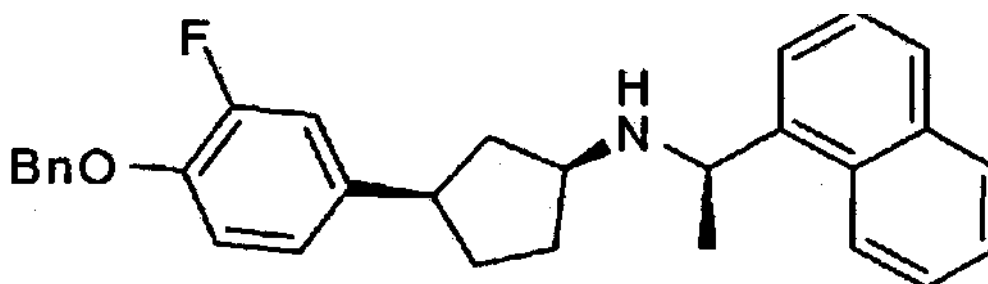
IR (KBr) ν máx 2909, 1731, 1519, 1462, 1387, 1279, 1215, 1119, 1024, 870, 813, 739 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z : 284 (M) $^+$.

(Etapa 4) (1S,3R)-3-[4-(Benciloxi)-3-fluorofenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

10

[producto químico 86]



Se usó (3R)-3-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]ciclopentanona (1,90 g, 6,7 mmol) y (R)-naftiletilamina (1,49 g, 8,7 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (1,33 g, 45%).

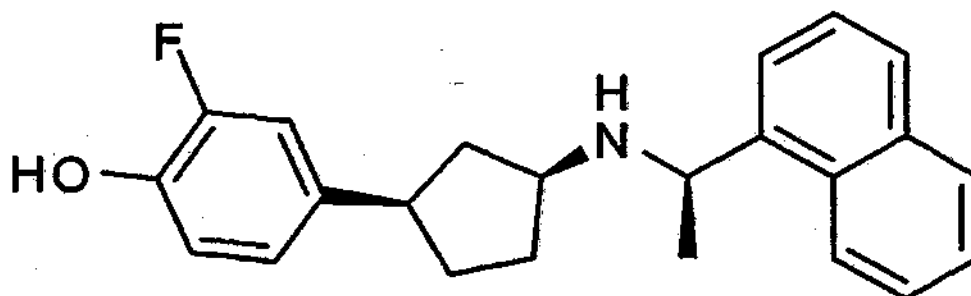
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,41 (1H, td, $J = 12,0, 9,4$ Hz), 1,50 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,61-1,74 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 4,74 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 5,10 (2H, s), 6,84 (1H, dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz), 6,88 (1H, t, $J = 8,5$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 12,5, 2,1$ Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 7,37 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz);

IR (ATR) ν máx 2946, 2861, 1513, 1273, 1217, 1120, 1007, 799, 777, 734, 694 cm^{-1} ;

20 EM (BAR) m/z : 440 (M+H) $^+$.

(Etapa 5) 2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol

[producto químico 87]



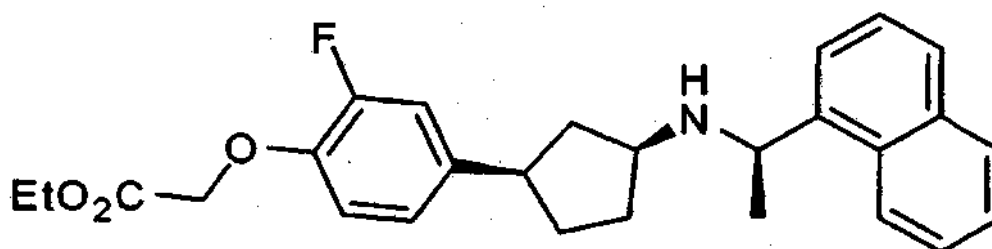
Se usó (1S,3R)-3-[4-(benciloxi)-3-fluorofenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (1,25 g, 2,8 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (895 mg, 90%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,35-1,44 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,63-1,74 (2H, m), 1,88-1,99 (2H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 4,77 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,87 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,7, 2,0 Hz), 7,47-7,55 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87-7,90 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,2 Hz); IR (KBr) ν máx 2955, 2868, 1596, 1519, 1443, 1291, 1112, 864, 800, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 6) Éster etílico del ácido {2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 88]



Se usó 2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (200 mg, 0,57 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (226 mg, 91%).

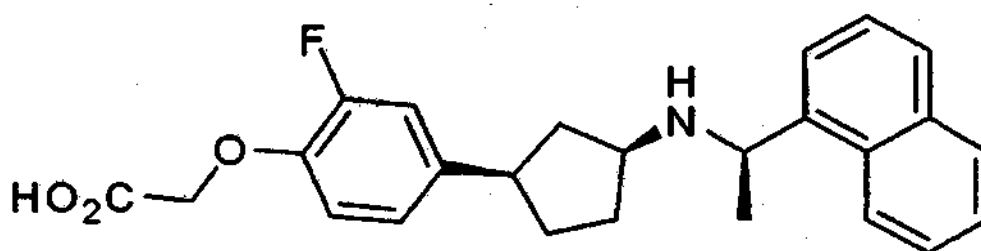
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,40 (1H, td, J = 11,6, 9,6 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 1,91-2,00 (2H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 4,26 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,64 (2H, s), 4,74 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,82 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 12,7, 1,8 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,86-7,90 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2953, 1756, 1515, 1441, 1281, 1194, 1126, 1069, 800, 778 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 7) Clorhidrato del ácido {2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 89]



Se usó éster etílico del ácido {2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (214 mg, 0,49 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (191 mg, 88%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,60-1,70 (1H, m), 1,76-1,85 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,97-2,21 (3H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,95-3,07 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 4,68 (2H, s), 5,43 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,93-7,05 (3H, m), 7,58-7,70 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,98-8,03 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,6 Hz);

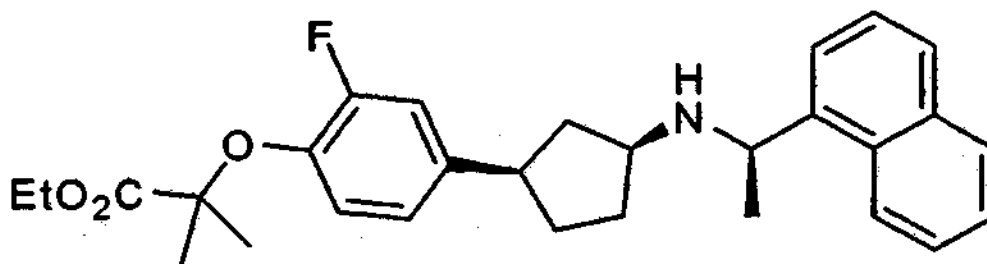
IR (KBr) ν máx 3404, 2957, 2821, 1738, 1586, 1518, 1436, 1281, 1211, 1129, 1068, 804, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 15) Clorhidrato del ácido 2-{2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico

(Etapa 1) Éster etílico del ácido 2-{2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico

[producto químico 90]



Se usó 2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (250 mg, 0,72 mmol) obtenido en la (Etapa 5) del (Ejemplo 14) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 11) dando el compuesto del epígrafe (272 mg, 82%).

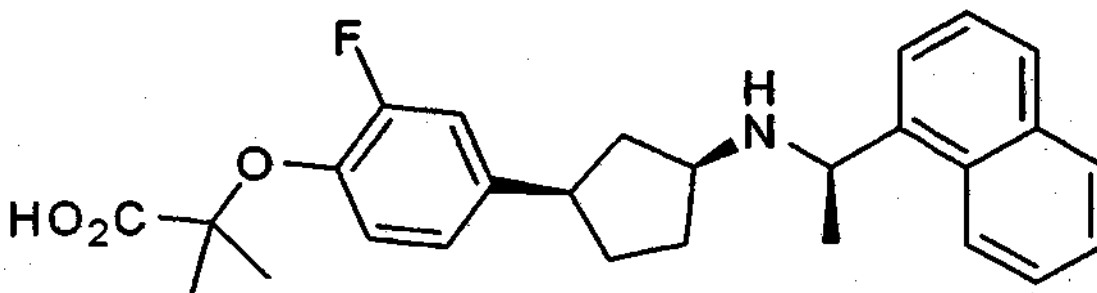
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,36-1,45 (1H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,55 (6H, s), 1,58-1,76 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,74 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,86 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 12,3, 2,1 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2943, 1732, 1687, 1506, 1280, 1174, 1134, 1022, 800, 778 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 464 (M+H) $^+$.

(Etapa 2) Clorhidrato del ácido 2-{2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico

[producto químico 91]



Se usó éster etílico del ácido 2-{2-fluoro-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico (259 mg, 0,56 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 11) dando el compuesto del epígrafe (213 mg, 81%).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,51 (6H, s), 1,67 (1H, q, J = 11,4 Hz), 1,76-1,88 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,98-2,21 (3H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,96-3,06 (1H, m), 3,61-3,69 (1H; m), 5,43 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,57-7,70 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz);

IR (KBr) ν máx 3398, 2955, 1735, 1583, 1511, 1279, 1145, 803, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 436 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 16) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

(Etapa 1) (R)-3-(4-Hidroxifenil)ciclopentanona

[producto químico 92]



Se usó (3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]ciclopentanona (4,00 g, 15 mmol) obtenida en la (Etapa 1) del (Ejemplo 10) y se

trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (2,61 g, 98%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,89-2,00 (1H, m), 2,25-2,35 (2H, m), 2,38-2,51 (2H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 18,0, 7,0$ Hz), 3,32-3,41 (1H, m), 6,82 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

(Etapa 2) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-oxociclopentil]fenoxi}acético

5

[producto químico 93]

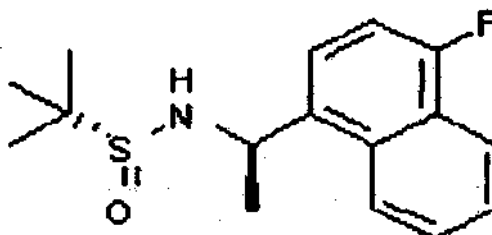


Se usó (R)-3-(4-hidroxifenil)ciclopentanona (0,82 g, 4,6 mmol) y bromoacetato de metilo (0,9 ml, 10 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (1,15 g, 100%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,94 (1H, m), 2,26-2,33 (2H, m), 2,39-2,48 (2H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 7,3, 18,1$ Hz), 3,34-3,41 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,64 (2H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

(Etapa 3) N-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

[producto químico 94]



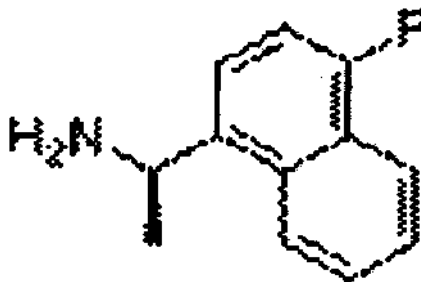
15 Se añadió tetraisopropóxido de titanio (3,0 ml, 10 mmol) a una solución en tetrahydrofurano (20 ml) de 4'-fluoro-1'-acetonafona 0,94 ml (6,0 mmol) y (R)-(+)-terc-butil sulfinamida (610 mg, 5,0 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo durante un día entero. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C, seguido de la adición de borohidruro de sodio (0,76 g, 20 mmol), y luego se elevó la temperatura de la mezcla de forma gradual hasta temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla metanol (5 ml) y luego agua (20 ml) en condiciones de enfriamiento con hielo y se filtró el material sólido generado. El aceite obtenido se extrajo con cloruro de metileno (20 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano : 67/33) dando el compuesto del epígrafe (527 mg, 45%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (9H, s), 1,68 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,54 (1H, s ancho), 5,29-5,33 (1H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 10,3, 7,8$ Hz), 7,52-7,64 (3H, m), 8,16 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

20

(Etapa 4) Clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina

25

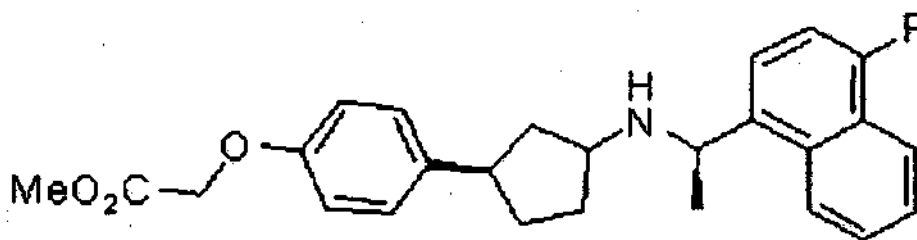
[producto químico 95]



30 Se añadió una solución en 1,4-dioxano de ácido clorhídrico 4N (5 ml) a N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (527 mg, 2,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado generado se filtró, se lavó con éter, y luego se secó a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (358 mg, 70%). RMN de ^1H (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 1,81 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 5,25 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 10,0, 8,1$ Hz), 7,62-7,71 (3H, m), 8,06 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).

(Etapa 5) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

[producto químico 96]

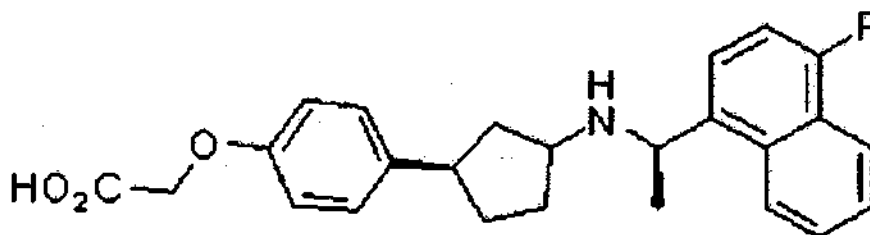


5 Se añadió triacetoxi borohidruro de sodio (64 mg, 0,3 mmol) a una solución en cloruro de metileno (2 ml) de {4-[(1R)-3-oxociclopentil]fenoxi}acetato de metilo (50 mg, 0,2 mmol) obtenido en la (Etapa 2) del (Ejemplo 16) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (45 mg, 0,2 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16). La mezcla se agitó durante un día entero a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (2 ml) a la mezcla de reacción. La fase orgánica se extrajo con cloruro de metileno, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó por NH-cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano: 33/67) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (72 mg, 85%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,38-2,10 (6H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,22-2,28 (0,5H, m), 2,81-2,90 (0,5H, m), 3,12-3,28 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,60 (2H, s ancho), 4,62-4,71 (1H, m), 6,76-6,83 (2H, m), 7,07-7,18 (3H, m), 7,52-7,61 (3H, m), 8,14-8,23 (2H, m).

(Etapa 6) Ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

15

[producto químico 97]

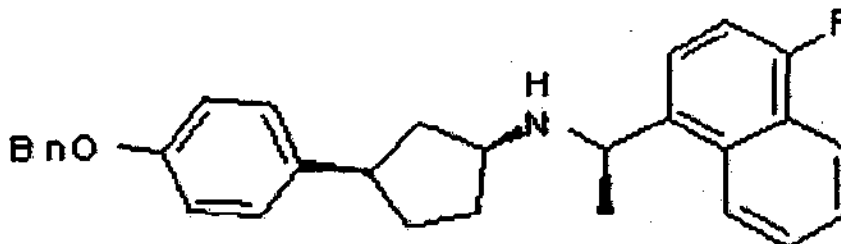


Una solución de {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acetato de metilo (72 mg, 0,17 mmol) y hidróxido de potasio (56 mg, 1,0 mmol) en metanol (2 ml) y agua (0,5 ml) se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2N a la solución de reacción para hacer el pH 7, y la solución se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (agua:acetonitrilo) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (36 mg, 52%).

20 RMN de ¹H (CD₃OD) δ: 1,44-2,41 (6H, m), 1,80 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,82-2,96 (0,5H, m), 3,09-3,21 (0,5H, m), 3,47-3,65 (1H, m), 4,37 (2H, s), 5,34-5,41 (1H, m), 6,76-6,83 (2H, m), 6,92-7,10 (2H, m), 7,33-7,37 (1H, m), 7,66-7,78 (3H, m), 8,19-8,27 (2H, m).

(Ejemplo 17) Ácido {4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético**(Etapa 1) (1S,3R)-3-[4-(Benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina**

[producto químico 98]



30 Se añadió triacetoxi borohidruro de sodio 2,44 g (12 mmol) a una solución en cloruro de metileno (50 ml) de (3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]ciclopentanona (2,60 g, 9,7 mmol) obtenida en la (Etapa 1) del (Ejemplo 10) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (2,00 g, 8,9 mmol) obtenida en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16), y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la

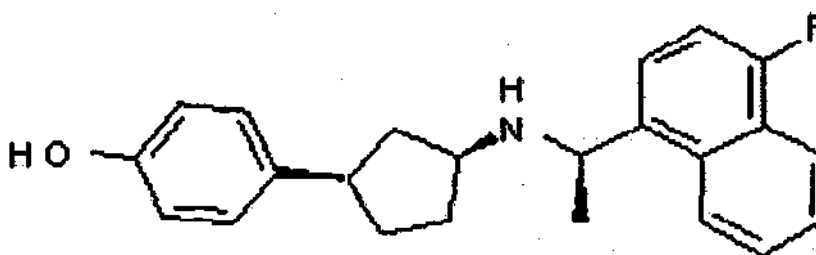
solución de reacción, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 20/80 - 40/60) dando el compuesto del epígrafe (1,62 g, 42%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-1,46 (1H, m), 1,48 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,61-1,78 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,12-3,20 (1H, m), 4,69 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 5,03 (2H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,29-7,44 (5H, m), 7,52-7,61 (3H, m), 8,13-8,17 (1H, m), 8,19-8,24 (1H, m);

IR (ATR) ν máx 2945, 2862, 1510, 1235, 1223, 1019, 826, 760, 734, 695 cm^{-1} ; EM (BAR) m/z : 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 2) 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol

[producto químico 99]



10 Se usó (1S,3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (1,61 g, 3,7 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe 1,02 g (80%).

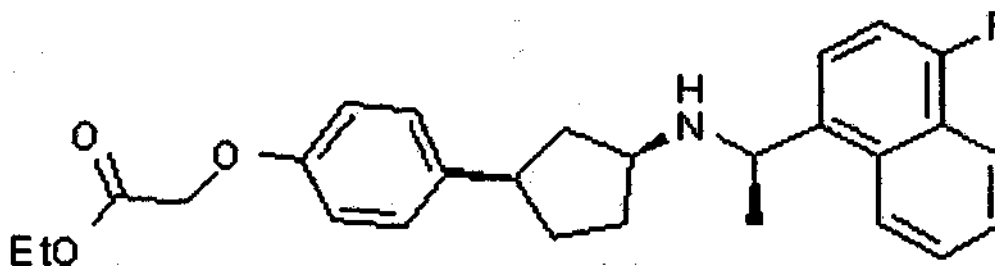
15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42 (1H, td, $J = 11,8, 9,6$ Hz), 1,49 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,61-1,76 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 4,69 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 10,3, 8,3$ Hz), 7,53-7,59 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 8,19-8,22 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 2945, 2866, 1605, 1516, 1471, 1395, 1251, 832, 760, 709, 543 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 3) Éster etílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

20 [producto químico 100]



Se usó 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (700 mg, 2,0 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (852 mg, 98%).

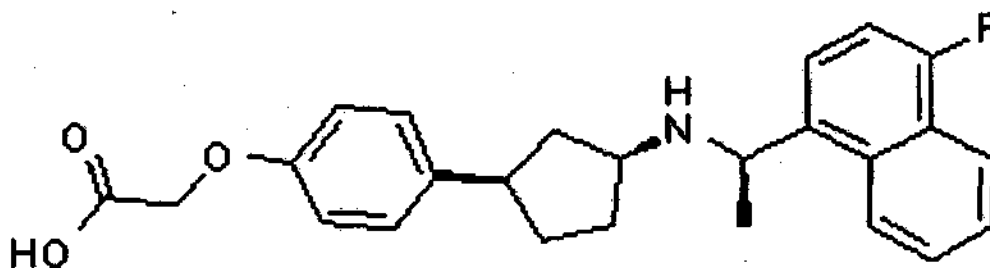
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,42 (1H, td, $J = 11,8, 9,4$ Hz), 1,48 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,59-1,76 (2H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,83-2,91 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,58 (2H, s), 4,68 (1H, q, $J = 6,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,10-7,16 (3H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,20-8,23 (1H, m);

IR (ATR) ν máx 2952, 2864, 1757, 1734, 1510, 1192, 1179, 1082, 827, 760 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 **(Etapa 4) Ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético**

[producto químico 101]



Se disolvió éster etílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[[1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (800 mg, 1,8 mmol) en etanol (5 ml), seguido de la adición de solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (5 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió, gota a gota, ácido clorhídrico 1N a la mezcla de reacción para hacer la solución de reacción ácida, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con cloroformo, la solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (742 mg, 99%).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,65-1,75 (2H, m), 1,80 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,90-2,05 (3H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 4,37 (2H, s), 5,37 (1H, q, $J = 6,7$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,06 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 10,3, 8,3$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 8,8$ Hz);

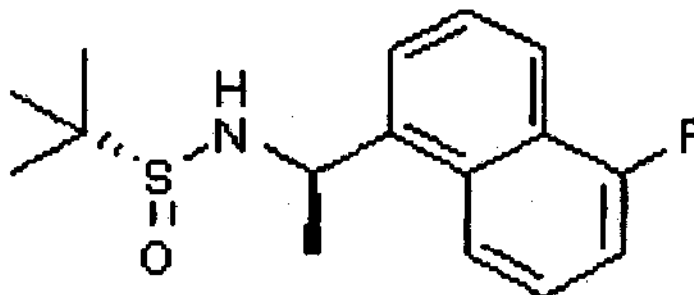
IR (KBr) ν máx 3404, 2952, 2872, 1633, 1605, 1583, 1512, 1402, 1262, 1225, 1051, 830, 762 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 408 (M+H).

(Ejemplo 18) Ácido {4-[(1R)-3-[[1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

(Etapla 1) N-[(1R)-1-(5-Fluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

[producto químico 102]

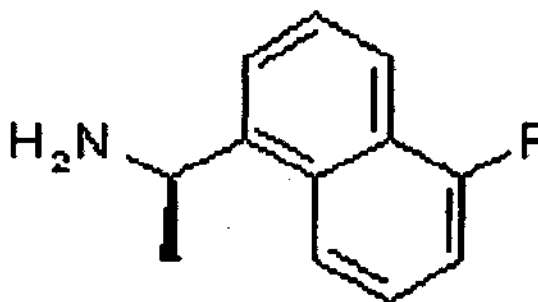


Se usó 5-fluoroacetonaftona (2,26 g, 12 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapla 3) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe como un aceite (1,25 g, 53%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (9H, s), 1,69 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,58 (1H, s ancho), 5,35 (1H, q ancho, $J = 5,9$ Hz), 7,18 (1H, m), 7,45-7,51 (1H, m), 7,54 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

(Etapla 2) Clorhidrato de (1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etanamina

[producto químico 103]

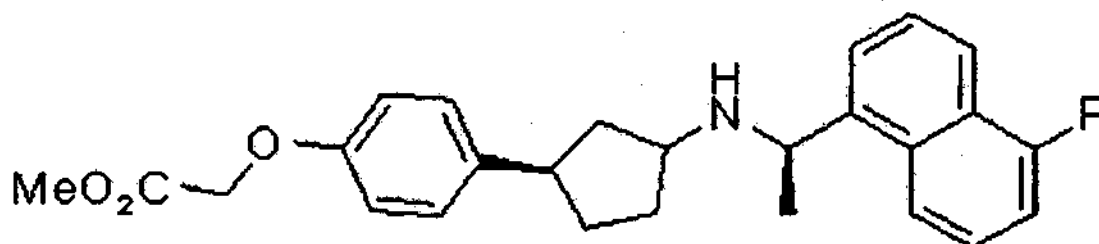


Se usó N-[(1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,25 g, 6,4 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (0,81 g, 68%).

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 1,83 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 5,26 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,24 (1H, dd, $J = 10,3, 7,8$ Hz), 7,53-7,58 (1H, m), 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

5 (Etapa 3) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 104]



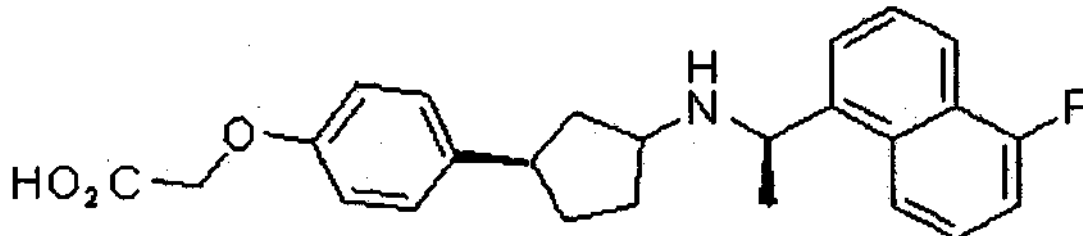
Se usó clorhidrato de (1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etanamina (45 mg, 0,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (71 mg, 84%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-2,10 (9H, m), 2,22-2,27 (0,5H, m), 2,82-2,91 (0,5H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 3,80 (3H, s ancho), 4,60 (2H, s ancho), 4,63-4,72 (0,5H, m), 4,95 (0,5H, q, $J = 6,8$ Hz), 6,81 (2H, m), 7,08-7,18 (3H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,54-7,58 (1H, m), 7,73 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,92 (0,5H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,99 (0,5H, dd, $J = 8,8, 5,9$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

(Etapa 4) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

15

[producto químico 105]



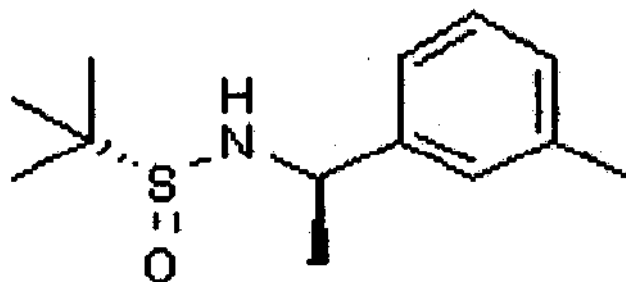
Se usó éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (71 mg, 0,17 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (41 mg, 60%).

20 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,46-2,41 (6H, m), 1,80 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,85-2,96 (0,5H, m), 3,14-3,21 (0,5H, m), 3,47-3,64 (1H, m), 4,35 (2H, s), 5,36-5,43 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29-7,35 (1H, m), 7,57-7,66 (1H, m), 7,72 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,03 (1H, t ancho, $J = 9,6$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

(Ejemplo 19) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(3-Metilfenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

25 (Etapa 1) 2-Metil-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]propano-2-sulfinamida

[producto químico 106]

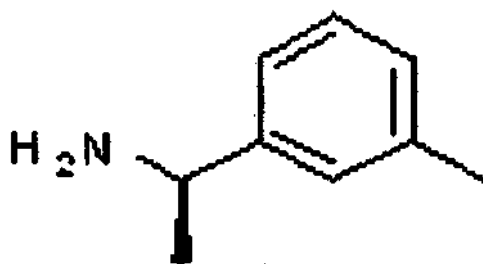


Se usó 3'-metilacetofenona (804 mg, 6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe como un aceite (732 mg, 62%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (9H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,36 (3H, s), 3,38 (1H, s ancho), 4,51 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz).

5 (Etapa 2) Clorhidrato de (1R)-1-(3-metilfenil)etanamina

[producto químico 107]

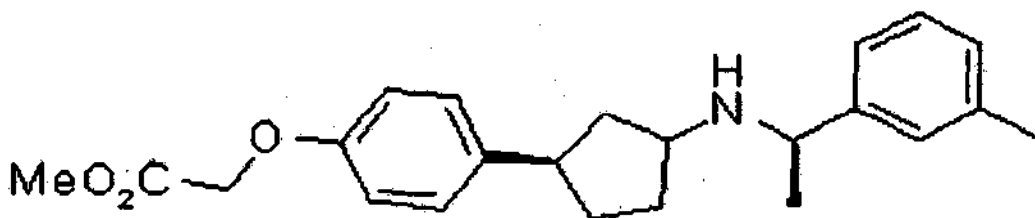


Se usó 2-metil-N-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]propano-2-sulfamida (732 mg, 3,1 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (485 mg, 90%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,66 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,32 (3H, s), 4,33 (1H, t ancho, J = 5,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,26-7,29 (2H, m), 8,71 (3H, s ancho).

(Etapa 3) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 108]

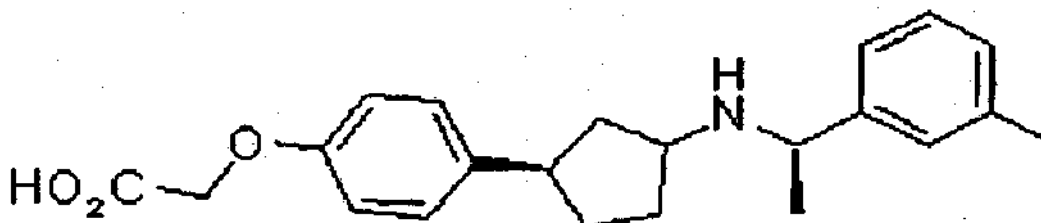


15 Se usó clorhidrato de (1R)-1-(3-metilfenil)etanamina (35 mg, 0,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (66 mg, 90%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38-2,10 (9H, m), 2,22-2,28 (0,5H, m), 2,36 (3H, s), 2,81-2,91 (0,5H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,80 (3,5H, m), 4,08 (0,5H, q, J = 6,6 Hz), 4,61 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05-7,17 (5H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,4 Hz).

20 (Etapa 4) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(3-Metilfenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 109]

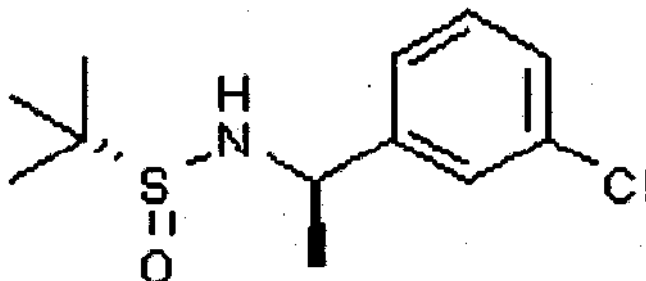


25 Se usó éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(3-metilfenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (66 mg, 0,18 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (40 mg, 63%).

RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,51-2,33 (6H, m), 1,66 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,39 (3H, s), 2,88-2,99 (0,5H, m), 3,12-3,23 (0,5H, m), 3,33-3,55 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,34-4,40 (1H, m), 6,79-6,84 (2H, m), 6,99-7,11 (2H, m), 7,24-7,37 (4H, m).

(Ejemplo 20) Ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético**(Etapa 1) 2-Metil-N-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]propano-2-sulfinamida**

[producto químico 110]



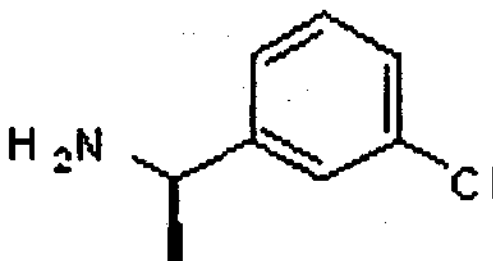
- 5 Se usó 3'-cloroacetofenona (928 mg, 6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (870 mg, 67%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (9H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,39 (1H, s ancho), 4,49-4,55 (1H, m), 7,22-7,29 (3H, m), 7,33 (1H, s ancho).

(Etapa 2) Clorhidrato de (1R)-1-(3-clorofenil)etanamina

10

[producto químico 111]

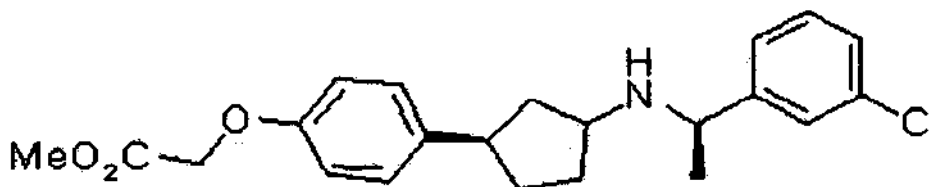


Se usó 2-metil-N-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]propano-2-sulfinamida (870 mg, 3,3 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (297 mg, 45%).

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,67 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,36 (1H, t ancho, J = 5,9 Hz), 7,30-7,33 (2H, m), 7,39-7,41 (1H, m), 7,50 (1H, s), 8,77 (3H, s ancho).

(Etapa 3) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

[producto químico 112]

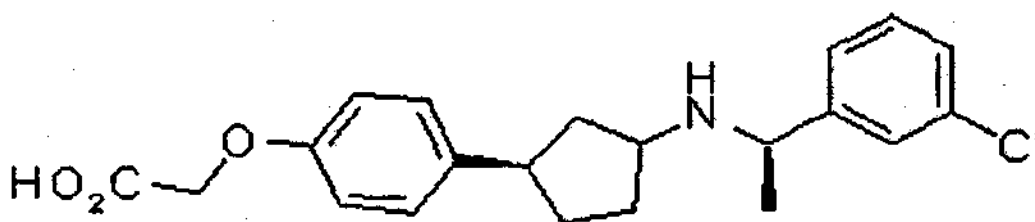


- 20 Se usó clorhidrato de (1R)-1-(3-clorofenil)etanamina (39 mg, 0,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (42 mg, 54%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,50-2,20 (6H, m), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83-2,92 (0,5H, m), 2,98-3,06 (0,5H, m), 3,08-3,22 (1H, m), 3,81 (4H, s ancho), 4,61 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,17-7,35 (4H, m).

(Etapa 4) Ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

[producto químico 113]



Se usó éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético (42 mg, 0,11 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapá 6) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (24 mg, 60%).

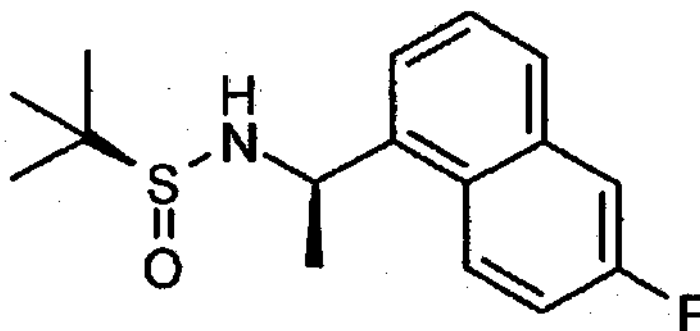
- 5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,48-2,36 (6H, m), 1,67 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,90-3,00 (0,5H, m), 3,12-3,24 (0,5H, m), 3,40-3,59 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,40-4,47 (1H, m), 6,80-6,84 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,42-7,50 (3H, m), 7,57 (1H, s ancho).

(Ejemplo 21) Ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

(Etapá 1) N-[(1R)-1-(6-Fluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

10

[producto químico 114]



15

20

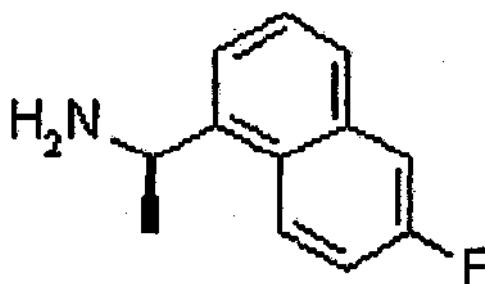
25

Se añadieron (S)-(+)-terc-butyl sulfonamida (1,45 g, 12 mmol) e isopropóxido de titanio (12 ml, 40 mmol) a una solución en diclorometano (5 ml) de 6-fluoroacetonaftona (1,99 g, 10,5 mmol) descrita en el Intermedio 5 de la patente publicada EP291272A1, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (20 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/ acetato de etilo) dando imina (1,39 g, 43%). La imina obtenida se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), seguido de la adición de una solución en tetrahidrofurano (5 ml, 5 mmol) de L-selectrida 1N a -78 $^\circ\text{C}$, y se elevó de forma gradual la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron metanol (10 ml) y agua (50 ml) a la mezcla de reacción para recoger el material sólido por filtración, y las aguas madres obtenidas se extrajeron con cloruro de metileno (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe (1,08 g, 82%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,21 (9H, s), 1,74 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,40 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 5,32 (1H, dq, $J = 4,4, 6,8$ Hz), 7,30 (1H, m), 7,43-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,73 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 5,4, 9,3$ Hz).

(Etapá 2) Clorhidrato de (1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etanamina

[producto químico 115]

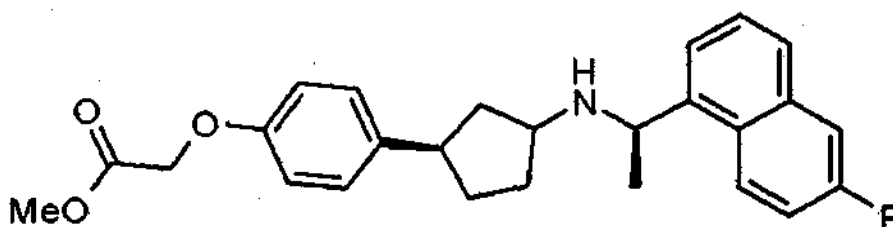


Se usó N-[(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (920 mg, 3,1 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (666 mg, 95%).

5 RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 1,82 (3H, d, J = 6,6 Hz), 5,27 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,51 (1H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, m).

(Etapa 3) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 116]



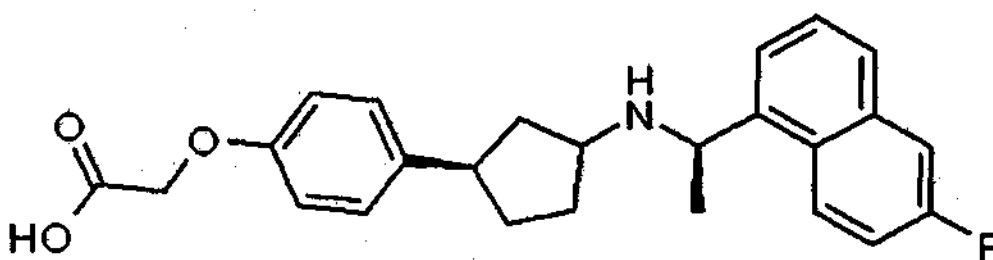
10 Se usó clorhidrato de (1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etanamina (90 mg, 0,4 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (74 mg, 88%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-2,25 (6H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,88 (0,5H, m), 3,10-3,27 (1,5H, m), 3,80 (3H, s ancho), 4,60 (2H, d ancho, J = 3,1 Hz), 4,65 (1H, m), 6,79-6,82 (2H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,46-7,52 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,23-8,27 (1H, m).

(Etapa 4) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

15

[producto químico 117]



Se usó éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (74 mg, 0,17 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (56 mg, 78%).

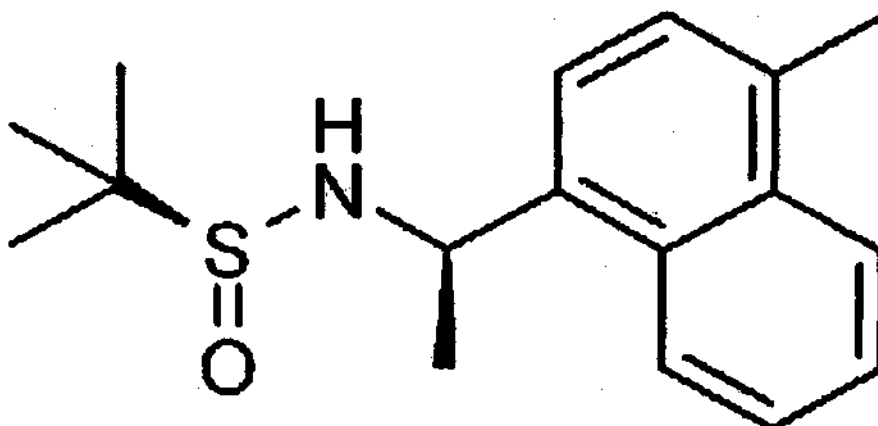
20 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,50-2,40 (6H, m), 1,79 (3H, d ancho, J = 6,6 Hz), 2,91 (0,5H, m), 3,18 (0,5H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 4,35 (2H, s ancho), 5,38 (1H, m), 6,77-6,83 (2H, m), 6,96 (1H, d ancho, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, d ancho, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, m), 7,63-7,70 (2H, m), 7,73 (1H, d ancho, J = 7,0 Hz), 7,96 (1H, d ancho, J = 8,0 Hz), 8,27 (1H, m).

(Ejemplo 22) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(4-Metilnaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

(Etapa 1) 2-Metil-N-[(1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etil]propano-2-sulfonamida

25

[producto químico 118]

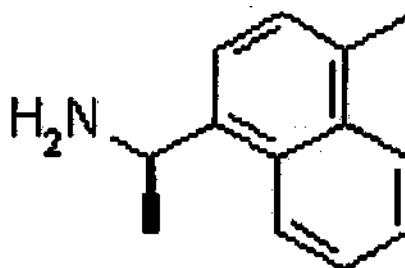


Se usó 1-(4-metilnaftalen-1-il)etanona (5,0 mg, 27 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 21) dando el compuesto del epígrafe (2,51 g, 32%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,20 (9H, s), 1,74 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,69 (3H, s), 3,38 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,35 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,53 (2H, m), 8,04 (1H, m), 8,18 (1H, m).

(Etapa 2) Clorhidrato de (1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etanamina

[producto químico 119]

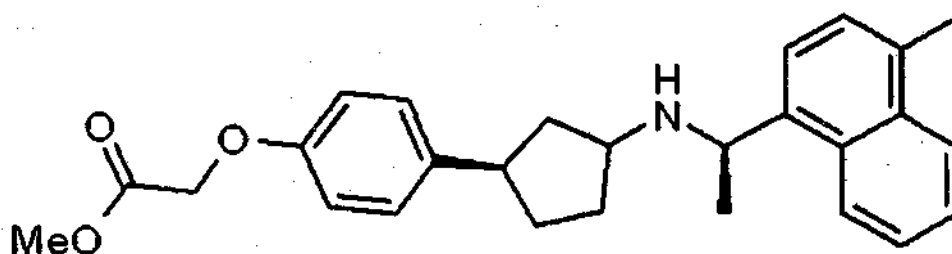


10 Se usó 2-metil-N-[(1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etil]propano-2-sulfinamida (2,51 g, 8,6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (1,84 g, 96%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,69 (3H, s), 5,31 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, m), 8,06 (1H, m), 9,07 (3H, s ancho).

(Etapa 3) Éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 120]

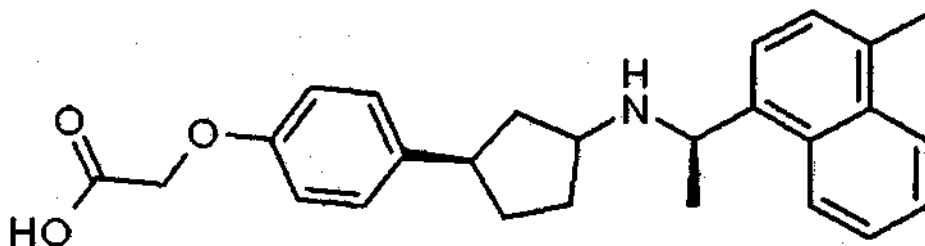


15 Se usó clorhidrato de (1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etanamina (66 mg, 0,3 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del Ejemplo 16 dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (72 mg, 86%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,75 (4H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,90-2,30 (2H, m), 2,67 (3H, s), 2,85 (0,5H, m), 3,15-3,30 (1,5H, m), 3,80 (3H, s ancho), 4,60 (2H, s ancho), 4,71 (1H, m), 6,80 (1H, t ancho, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,53 (3H, m), 8,05 (1H, m), 8,22 (1H, m).

(Etapa 4) Ácido {4-[(1R)-3-[(1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 121]



Se usó éster metílico del ácido {4-[(1R)-3-[[[(1R)-1-(4-metilnaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético (76 mg, 0,17 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (39 mg, 56%).

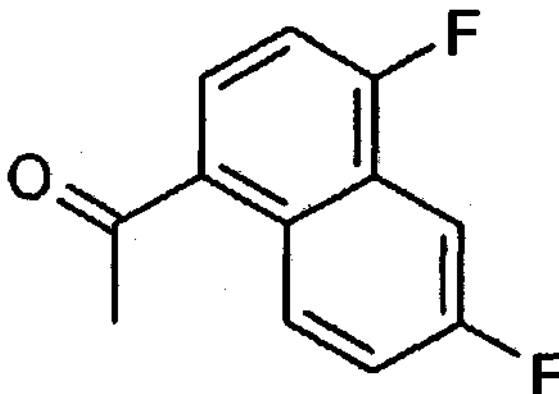
- 5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,40-2,40 (6H, m), 1,80 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 2,69 (3H, s), 2,85 (0,5H, m), 3,18 (0,5H, m), 3,55 (1H, m), 4,38 (2H, s ancho), 5,38 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 6,90 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,48 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,63 (3H, m), 8,12-8,22 (2H, m).

EM (BAR) m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 23) Ácido 4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

- 10 **(Etapa 1) 1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etanona**

[producto químico 122]

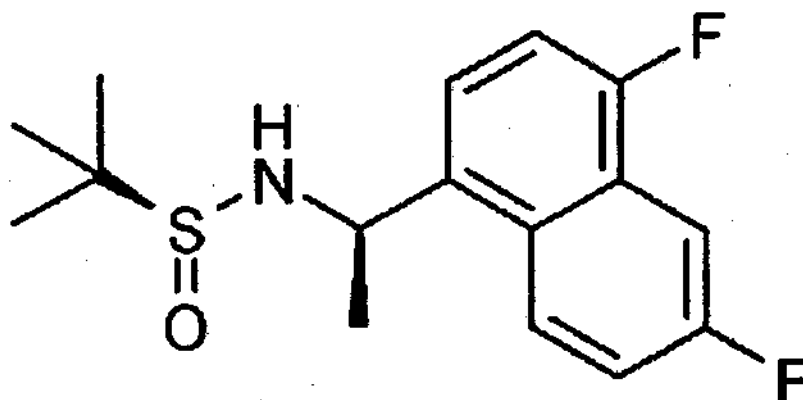


- 15 Se suspendió cloruro de aluminio (2,53 g, 19 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), seguido de la adición de una mezcla en solución de 1,7-difluoroacetonaftona (2,01 g, 12 mmol) sintetizada de acuerdo con el procedimiento de W. Adcock et al. [J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1701-1711] y cloruro de acetilo (0,94 ml, 13,2 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió hielo para parar la reacción y la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe (1,13 g, 46%).
- 20

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,73 (3H, s), 7,20 (1H, t ancho, $J = 9,0$ Hz), 7,43 (1H, m), 7,74 (1H, dd, $J = 2,7, 9,5$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 5,5, 8,2$ Hz), 8,97 (1H, ddd, $J = 1,9, 5,5, 9,5$ Hz).

(Etapa 2) N-[(1R)-1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida

[producto químico 123]

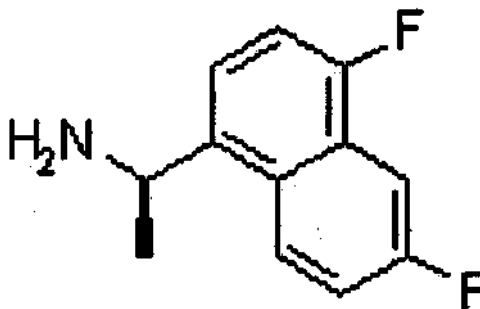


Se usó 1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etanona (1,13 g, 5,5 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 21) dando el compuesto del epígrafe (0,95 g, 55%).

5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,19 (9H, s), 1,72 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,39 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 5,26 (1H, m), 7,15 (1H, dd, $J = 8,1, 10,2$ Hz), 7,34 (1H, m), 7,47 (1H, dd, $J = 5,3, 8,1$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 2,5, 9,6$ Hz), 8,19 (1H, ddd, $J = 1,8, 5,3, 9,4$ Hz).

(Etapa 3) Clorhidrato de (1R)-1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etanamina

[producto químico 124]



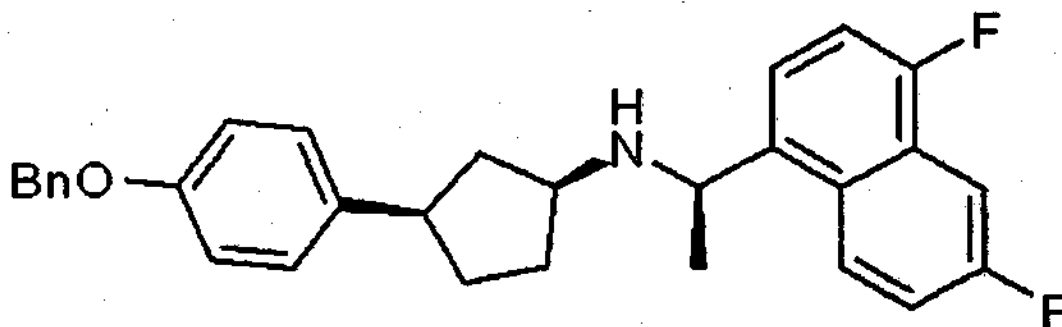
10 Se usó N-[(1R)-1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,95 g, 3,0 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) dando el compuesto del epígrafe (704 mg, 95%).

RMN de ^1H (CDCl_3 - CD_3OD) δ : 1,80 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 5,22 (1H, m), 7,26 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,46 (1H, t ancho, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, m), 7,78 (1H, d, $J = 9,4$ Hz), 8,10 (1H, m).

(Etapa 4) (1S,3R)-3-[4-(Benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

15

[producto químico 125]



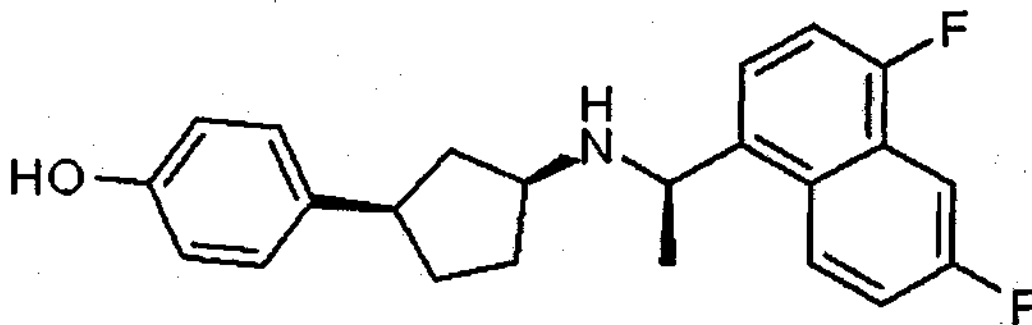
20

Se usó (3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]ciclopentanona (756 mg, 2,8 mmol) obtenida en la (Etapa 1) del (Ejemplo 10) y clorhidrato de (1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etanamina (631 mg, 2,6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (602 mg, 51%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,50 (1H, m), 1,47 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,63 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,23 (1H, m), 2,87 (1H, m), 3,14 (1H, m), 4,62 (1H, q, $J = 6,5$ Hz) 5,03 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,11 (2H, d, $J = 8,8$ Hz) 7,16 (1H, dd, $J = 8,3, 10,3$ Hz),

7,32 (2H, m), 7,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,53 (1H, t ancho, J = 6,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,9, 9,8 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 5,4, 8,3 Hz).

(Etapa 5) 4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol

[producto químico 126]



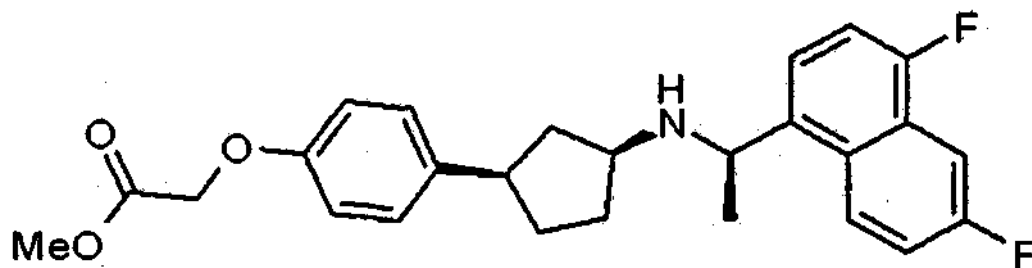
5

Se usó (1S,3R)-3-[4-(benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (600 mg, 1,3 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (432 mg, 90%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 3,38-1,48 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60-1,80 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,85 (1H, m), 3,14 (1H, m), 4,63 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,3, 9,8 Hz), 7,32 (1H, m), 7,53 (1H, t ancho, J = 6,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 2,9, 9,8 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 5,1, 9,0 Hz).

(Etapa 6) Éster metílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

[producto químico 127]



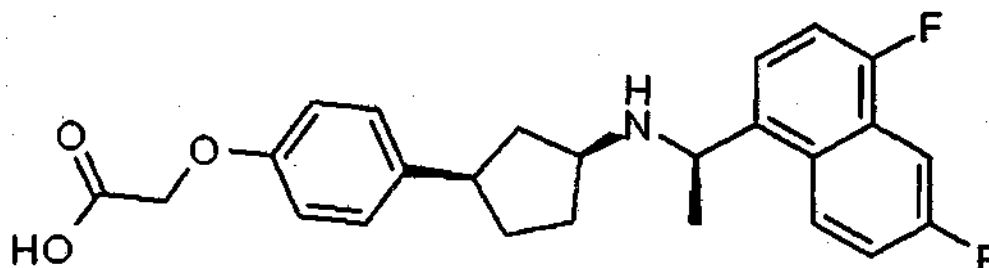
15

Se usó 4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (425 mg, 1,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (407 mg, 80%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,47 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,58-1,76 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,22 (1H, m), 2,86 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,60 (2H, s), 4,58-4,62 (1H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,16 (1H, t ancho, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, td, J = 8,8, 2,6 Hz), 7,53 (1H, t ancho, J = 6,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 9,8, 2,4 Hz), 8,29 (1H, m).

(Etapa 7) Ácido {4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético

[producto químico 128]



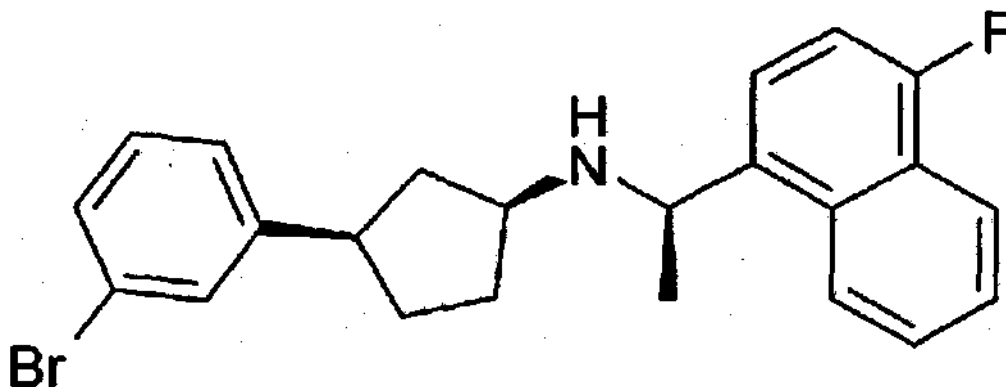
Se usó éster metílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4,6-Difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (402 mg, 0,91 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (391 mg, 100%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ : 1,40-1,50 (1H, m), 1,45 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,55-1,85 (4H, m), 2,11 (1H, m), 2,79 (1H, m), 3,06 (1H, m), 4,49 (2H, s), 4,79 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, t ancho, J = 9,2 Hz), 7,57 (1H, t ancho, J = 8,8 Hz), 7,72-7,79 (2H, m), 8,51 (1H, m);

EM (BAR) m/z: 425 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 24) Clorhidrato del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

(Etapa 1) (1S,3R)-3-(3-Bromofenil)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

10 [producto químico 129]

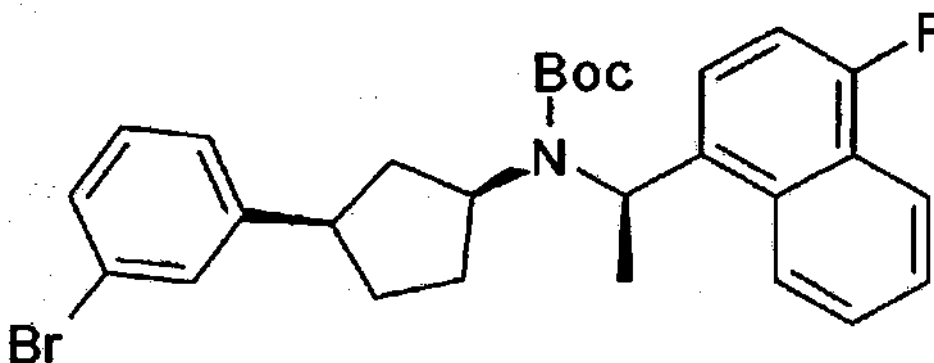


Se usó (3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentanona (1,50 g, 6,3 mmol) obtenida en la (Etapa 1) del (Ejemplo 1) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (1,56 g, 6,9 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (713 mg, 28%).

15 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 1,38-1,46 (1H,m), 1,49 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,59-1,82 (2H, m), 1,91-2,04 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,81-2,96 (1H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 4,68 (1H, q, J = 6,7 Hz), 7,09-7,18 (3H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,52-7,63 (3H, m), 8,13-8,26 (2H, m).

(Etapa 2) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]pcarbámico

20 [producto químico 130]

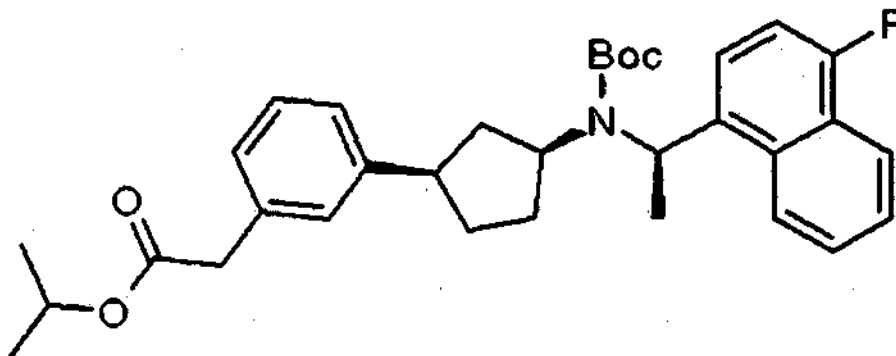


Se usó (1S,3R)-3-(3-bromofenil)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (713 mg, 1,7 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (822 mg, 93%).

25 RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ : 0,54 (1H, s ancho), 1,57-1,65(15H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,34 (1H, s ancho), 2,62-2,73 (1H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 6,14 (1H, s ancho), 7,06-7,16 (3H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 7,32 (1H, s), 7,42-7,48 (1H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 8,11-8,17 (2H, m).

(Etapa 3) Éster isopropílico del ácido {3-[(1R,3S)-3-(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

[producto químico 131]

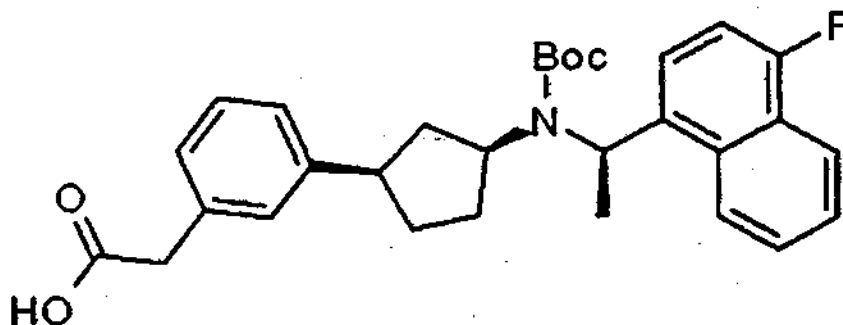


Se usó éster terc-butílico del ácido {(1S,3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentil}[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico (822 mg, 1,6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (494 mg, 58%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,54 (1H, s ancho), 1,21 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,57-1,69 (15H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,28-2,46 (1H, m), 2,64-2,76 (1H, m), 3,23-3,34 (1H, m), 3,53 (2H, s), 4,96-5,03 (1H, m), 6,13 (1H, s ancho), 7,05-7,25 (5H, m), 7,43-7,49 (1H, m), 7,53-7,62 (2H, m), 8,11-8,20 (2H, m).

(Etapa 4) Ácido {3-[(1R,3S)-3-{(terc-butoxicarbonil)}[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

[producto químico 132]

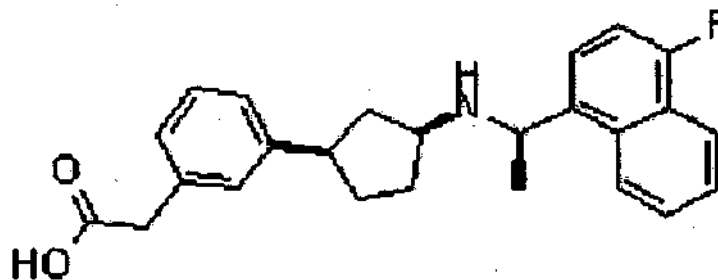


Se usó éster isopropílico del ácido {3-[(1R,3S)-3-{(terc-butoxicarbonil)}[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético (494 mg, 0,93 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (471 mg).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,45-0,63 (1H, m), 1,54-1,67 (15H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,37 (1H, s ancho), 2,64-2,77 (1H, m), 3,22-3,34 (1H, m), 3,60 (2H, s), 6,14 (1H, s ancho), 7,06-7,26 (5H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 8,09-8,18 (2H, m).

(Etapa 5) Clorhidrato del ácido {3-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético

[producto químico 133]



Se usó ácido {3-[(1R,3S)-3-{(terc-butoxicarbonil)}[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético (471 mg) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (319 mg, 2 etapas

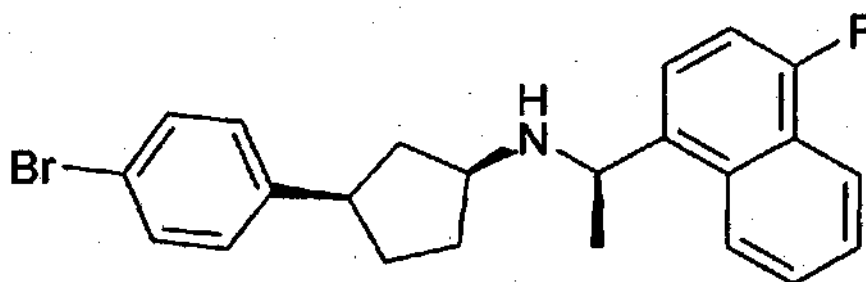
81%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,68-1,79 (1H, m), 1,83 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 1,98-2,25 (3H, m), 2,49-2,60 (1H, m), 3,01-3,12 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 5,41 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,11-7,28 (4H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 7,68-7,82 (3H, m), 8,20-8,32 (2H, m);

EMAR (IEP^+) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FNO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, requerido m/z : 392,2026, encontrado 392,2019.

5 **(Ejemplo 25) Clorhidrato del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético**

(Etapa 1) (1S,3R)-3-(4-bromofenil)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

[producto químico 134]



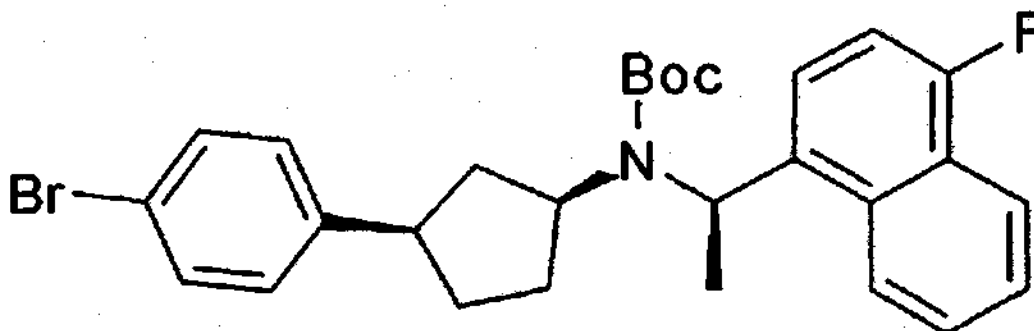
10 Se usó (3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentanona (4,78 g, 20 mmol) obtenida en la (Etapa 1) del (Ejemplo 3) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (4,51 g, 20 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (3,82 g, 4,6%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,37-1,48 (1H, m), 1,48 (3H, d, $J = 6,5$ Hz), 1,60-1,78 (2H, m), 1,91-2,02 (2H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 4,68 (1H, q, $J = 6,5$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,14 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 8,13-8,18 (1H, m), 8,21 (1H, d, $J = 7,8$ Hz); IR (ATR) ν máx 2952, 1742, 1602, 1489, 1393, 1258, 1220, 1146, 1073, 1046, 1009, 820, 759 cm^{-1} ;

EM (IE) m/z : 411 M^+ .

(Etapa 2) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico

20 [producto químico 135]



Se usó (1S,3R)-3-(4-bromofenil)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (3,80 g, 9,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (3,89 g, 82%).

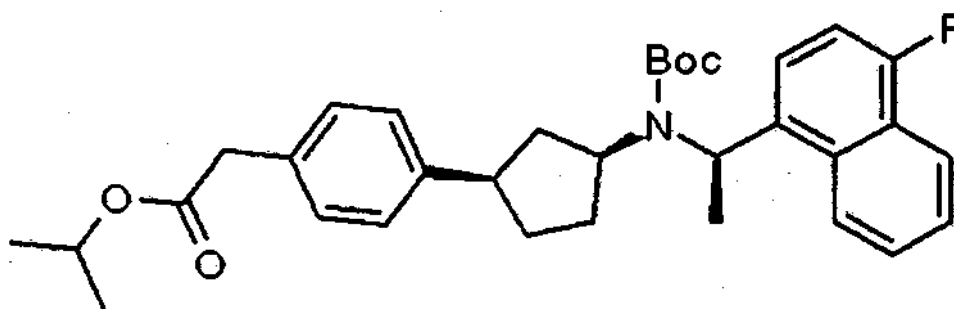
25 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48-0,60 (1H, m), 1,57-1,64 (3H, m), 1,59 (9H, s), 1,63 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,87-1,94 (1H, m), 2,33 (1H, s ancho), 2,62-2,72 (1H, m), 3,20-3,32 (1H, m), 6,12 (1H, s ancho), 7,05 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J = 10,0, 8,0$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,44 (1H, dd, $J = 8,0, 5,3$ Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 8,11-8,16 (2H, m);

IR (ATR) ν máx 2973, 1674, 1447, 1364, 1320, 1151, 1029, 1010, 829, 762 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30 **(Etapa 3) Éster isopropílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético**

[producto químico 136]



Se usó éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico (3,89 g, 7,6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (2,78 g, 69%).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,48-0,59 (1H, m), 1,22 (6H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,57-1,64 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,63 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,87-1,93 (1H, m), 2,35 (1H, s ancho), 2,64-2,74 (1H, m), 3,28 (1H, tt, $J = 10,9, 6,8$ Hz), 3,52 (2H, s), 4,99 (1H, q, $J = 6,3$ Hz), 6,12 (1H, s ancho), 7,11-7,19 (5H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 7,8, 5,5$ Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 8,11-8,17 (2H, m);

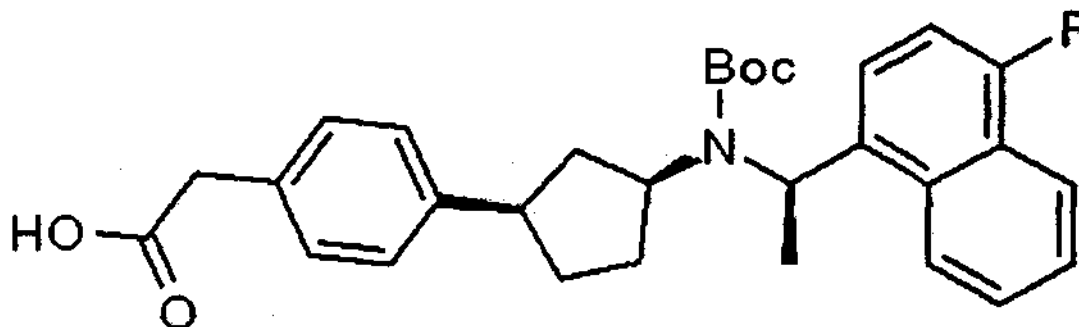
IR (ATR) ν máx 2976, 1730, 1673, 1447, 1365, 1320, 1151, 1105, 1029, 962, 831, 763 cm^{-1} ;

- 10 EM (BAR) m/z : 534 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 4) Ácido
{4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acético

{4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acético

[producto químico 137]



- 15 Se usó éster isopropílico del ácido {4-[(1R,3S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acético (2,78 g, 5,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (2,34 g, 92%).

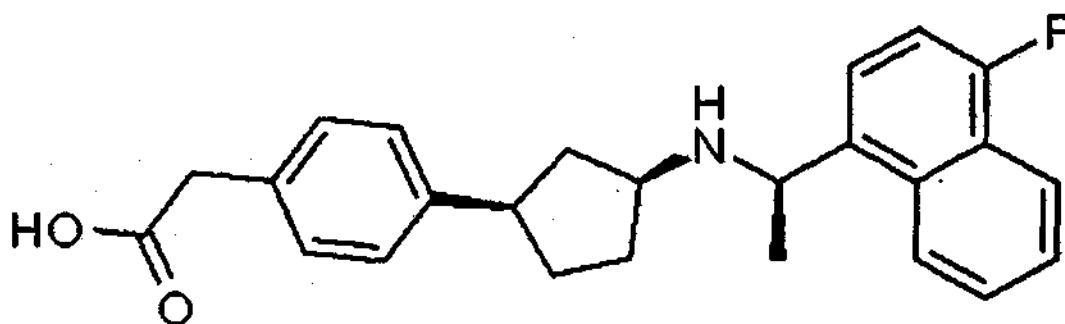
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,47-0,58 (1H, m), 1,55-1,63 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,62 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,36 (1H, s ancho), 2,64-2,74 (1H, m), 3,28 (1H, tt, $J = 10,9, 6,8$ Hz), 3,60 (2H, s), 6,12 (1H, s ancho), 7,11-7,19 (5H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 8,0, 5,3$ Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 8,11-8,16 (2H, m);

IR (KBr) ν máx 2976, 1711, 1676, 1515, 1452, 1367, 1322, 1155, 1038, 832, 765 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 5) Clorhidrato del ácido {4-[(1R,3S)-3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético

[producto químico 138]



Se usó ácido {4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acético (2,34 g, 4,8 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (1,91 g, 94%).

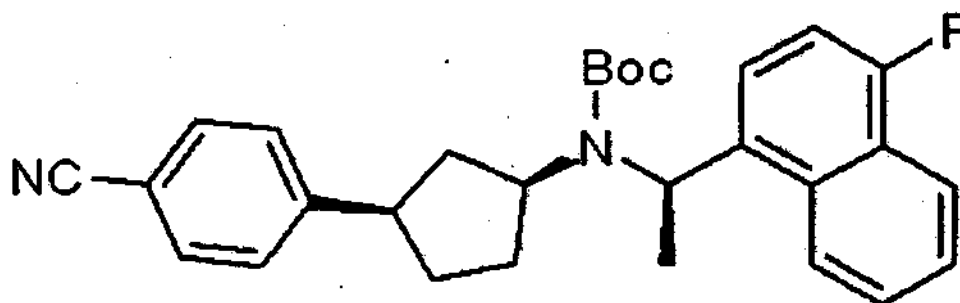
- 5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,71 (1H, td, J = 12,0, 9,9 Hz), 1,82(3H, d, J = 6,6 Hz), 1,85-1,91 (1H, m), 1,98-2,20 (3H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,56 (2H, s), 3,63-3,72 (1H, m), 5,40 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,21 (4H, s), 7,37 (1H, dd, J = 10,2, 8,2 Hz), 7,68-7,79 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,6 Hz); IR (KBr) ν máx 3419, 2958, 2742, 1733, 1581, 1517, 1394, 1263, 1225, 1164, 848, 770 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 392 (M+H) $^+$.

- 10 **(Ejemplo 26) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina**

(Etapa 1) Éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico

[producto químico 139]



- 15 Se usó éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-bromofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico (5,02 g, 9,8 mmol) obtenido en la (Etapa 2) del (Ejemplo 25) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (3,21 g, 71%).

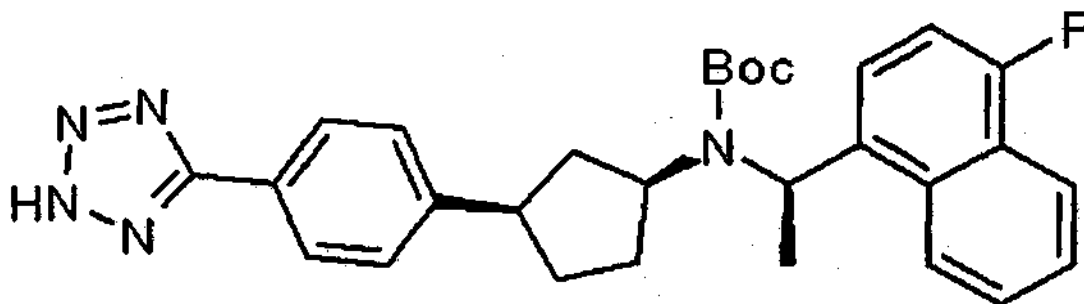
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,50-0,62 (1H, m), 1,58-1,67 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,63 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,91-1,98 (1H, m), 2,39 (1H, s ancho), 2,72-2,82 (1H, m), 3,30 (1H, tt, J = 10,9, 7,0 Hz), 6,10 (1H, s ancho), 7,14 (1H, dd, J = 10,2, 7,8 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 5,1 Hz), 7,52-7,59 (4H, m), 8,10-8,17 (2H, m);

IR (ATR) ν máx 2974, 2226, 1738, 1673, 1446, 1365, 1321, 1151, 1029, 830, 763, 559 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 459 (M+H) $^+$.

- 25 **(Etapa 2) Éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil]carbámico**

[producto químico 140]



Se usó éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico (732 mg, 1,6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (641 mg, 80%).

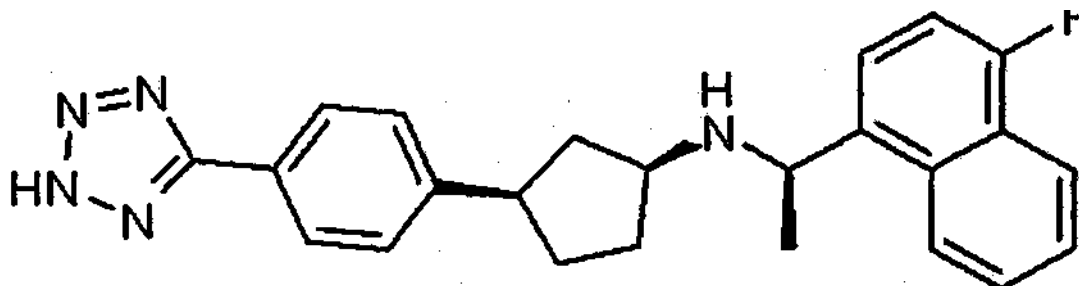
- 5 RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 0,42-0,54 (1H, m), 1,22-1,32 (1H, m), 1,50-1,65 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,60 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,97-2,05 (1H, m), 2,23-2,34 (1H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 3,33-3,44 (1H, m), 5,99 (1H, s ancho), 7,36-7,40 (1H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62-7,68 (3H, m), 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,10-8,13 (2H, m);

IR (KBr) ν máx 3436, 3096, 2974, 1677, 1647, 1467, 1452, 1368, 1325, 1155, 1039, 843, 764 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 502 (M+H) $^+$.

- 10 **(Etapa 3) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina**

[producto químico 141]



- 15 Se usó éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentil]carbámico (135 mg, 0,27 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 6) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (116 mg, 98%). RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,73 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,80-2,06 (4H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,48-2,55 (1H, m), 3,04-3,13 (1H, m), 3,57 (1H, s ancho), 5,33 (1H, s ancho), 7,48 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 10,4, 8,4 Hz), 7,71-7,79 (2H, m), 7,98-8,01 (1H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,15-8,18 (1H, m), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,39 (1H, s ancho), 9,91 (1H, s ancho);

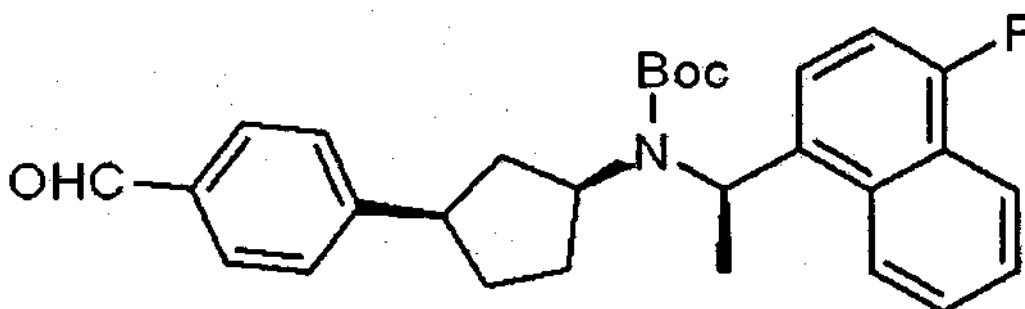
- 20 IR (KBr) ν máx 3395, 2971, 2825, 1619, 1605, 1584, 1496, 1438, 1399, 1263, 1225, 1152, 1050, 998, 841, 763 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 402 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 27) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico

- 25 **(Etapa 1) Éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-(4-formilfenil)ciclopentil]carbámico**

[producto químico 142]



Se usó éster terc-butílico del ácido [(1S,3R)-3-(4-cianofenil)ciclopentil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]carbámico (2,31 g, 5,0 mmol) obtenido en la (Etapa 1) del (Ejemplo 26) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 9) dando el compuesto del epígrafe (2,12 g, 91%).

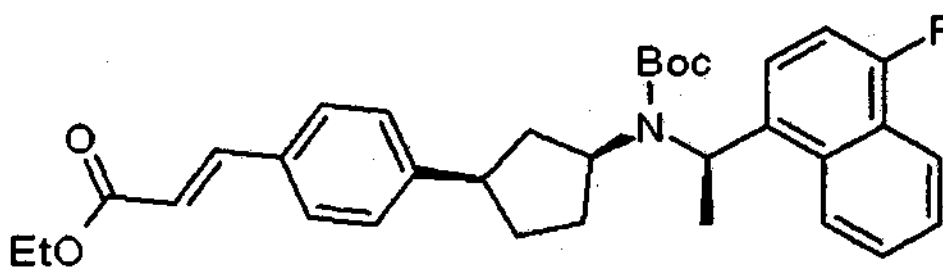
- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,51-0,63 (1H, m), 1,36-1,67 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,64 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,93-2,00 (1H, m), 2,42 (1H, s ancho), 2,75-2,85 (1H, m), 3,31 (1H, tt, $J = 10,9, 7,0$ Hz), 6,12 (1H, s ancho), 7,14 (1H, dd, $J = 10,2, 7,8$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,8, 5,5$ Hz), 7,55-7,59 (2H, m), 7,78 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,12-8,16 (2H, m), 9,95 (1H, s);

IR (KBr) ν máx 2975, 1677, 1605, 1448, 1366, 1322, 1155, 829, 765 cm^{-1} ;

- 10 EM (BAR) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 2) Éster etílico del ácido (2E)-3-{4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}acrílico

[producto químico 143]



- 15 Se usó éster terc-butílico del ácido [(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil][(1S,3R)-3-(4-formilfenil)ciclopentil]carbámico (2,10 g, 4,5 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 9) dando el compuesto del epígrafe (2,25 g, 93%).

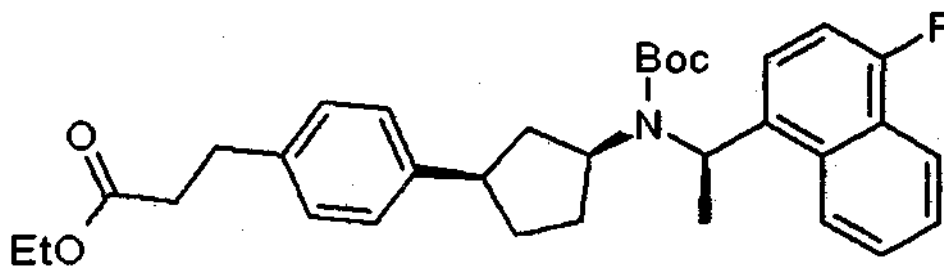
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,49-0,61 (1H, m), 1,33 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,53-1,68 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,63 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,89-1,96 (1H, m), 2,38 (1H, s ancho), 2,68-2,78 (1H, m), 3,29 (1H, tt, $J = 10,9, 6,6$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 6,12 (1H, s ancho), 6,38 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,14 (1H, dd, $J = 10,2, 7,8$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz), 7,54-7,59 (2H, m), 7,64 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 8,12-8,16 (2H, m);

IR (KBr) ν máx 2977, 1713, 1676, 1635, 1366, 1322, 1158, 1038, 829, 764 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 532 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 25 **(Etapa 3) Éster etílico del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico**

[producto químico 144]



Se usó éster etílico del ácido (2E)-3-{4-[(1R,3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}acrilico (2,21 g, 4,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 9) dando el compuesto del epígrafe (2,18 g, 98%).

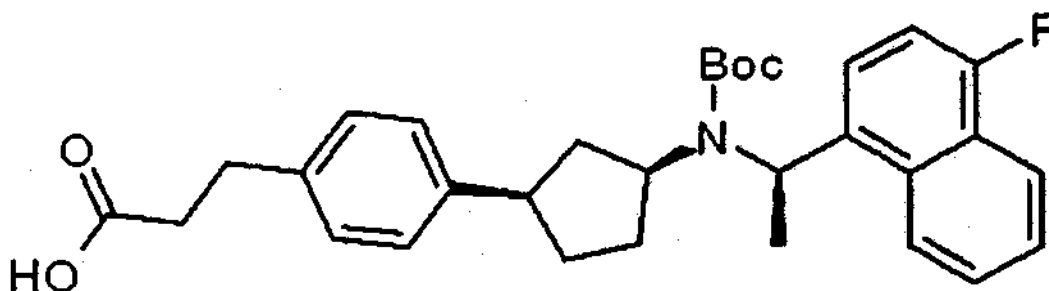
- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,47-0,59 (1H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54-1,64 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,62 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,36 (1H, s ancho), 2,58 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,63-2,73 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,27 (1H, tt, J = 10,9, 7,0 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,12 (1H, s ancho), 7,10 (4H, s), 7,13 (1H, dd, J = 10,2, 8,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 5,1 Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 8,11-8,16 (2H, m);

IR (ATR) ν máx 2975, 1733, 1672, 1445, 1365, 1320, 1150, 1029, 829, 762 cm^{-1} ;

- 10 EM (BAR) m/z: 534 (M+H) $^+$.

(Etapa 4) Ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 145]



- 15 Se usó éster etílico del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}propanoico (2,17 g, 4,1 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (2,02 g, 98%).

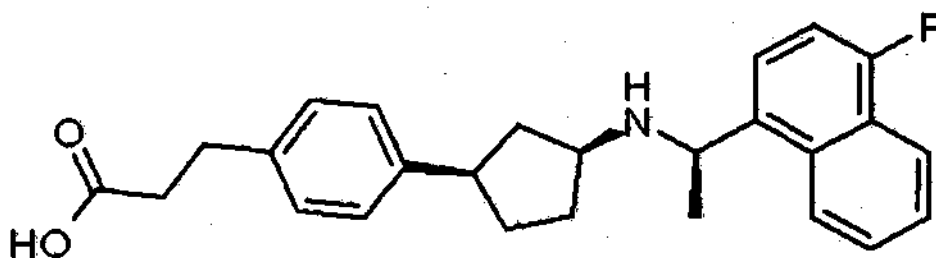
- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 0,47-0,59 (1H, m), 1,54-1,65 (3H, m), 1,60 (9H, s), 1,62 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,34 (1H, s ancho), 2,62-2,73 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,28 (1H, tt, J = 10,9, 7,0 Hz), 6,12 (1H, s ancho), 7,10 (4H, s), 7,13 (1H, dd, J = 10,2, 7,8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 7,6, 5,3 Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 8,11-8,15 (2H, m);

IR (KBr) ν máx 2976, 1737, 1711, 1675, 1515, 1451, 1366, 1322, 1154, 1038, 831, 764 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 506 (M+H) $^+$.

- 25 **(Etapa 5) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino)ciclopentil]fenil}propanoico**

[producto químico 146]



Se usó ácido 3-{4-[(1R,3S)-3-{{(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino}ciclopentil]fenil}propanoico (1,30 g, 2,6 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 7) dando el compuesto del epígrafe (1,03 g, 90%).

5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,71 (1H, td, J = 12,2, 10,3 Hz), 1,80-1,89 (1H, m), 1,83 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,99-2,10 (2H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,47-2,53 (1H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,99-3,07 (1H, m), 3,66 (1H, tt, J = 9,3, 6,8 Hz), 5,40 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,15 (4H, s), 7,37 (1H, dd, J = 10,3, 8,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,74-7,78 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz);

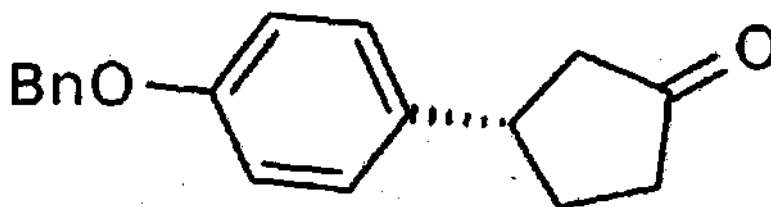
IR (KBr) ν máx 3456, 2963, 2826, 1732, 1585, 1517, 1398, 1225, 1150, 1049, 845, 829, 765 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 406 (M+H) $^+$.

10 **(Ejemplo 28) Ácido 4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético**

(Etapa 1) (3S)-3-[4-(Benciloxi)fenil]ciclopentanona

[producto químico 147]



15 Se usaron ácido 4-benciloxifenilbórico (3,42 g, 15 mmol), ciclopentenona (1,1 ml, 13 mmol) y (S)-BINAP como ligandos y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 3) dando el compuesto del epígrafe (3,16 g, 95%).

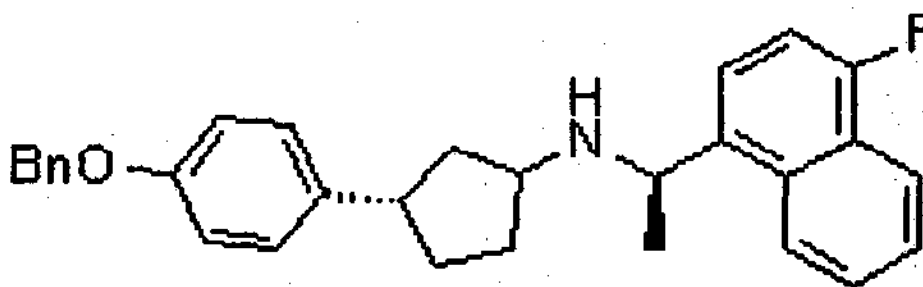
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,89-2,00 (1H, m), 2,23-2,35 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,65 (1H, dd, J = 18,4, 7,4 Hz), 3,32-3,43 (1H, m), 5,06 (2H, s), 6,96 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,45 (5H, m);

IR (KBr) ν máx 2889, 1735, 1612, 1514, 1454, 1380, 1253, 1134, 1044, 831, 740 cm^{-1} ;

20 EM (IE) m/z: 266 (M) $^+$.

(Etapa 2) (3S)-3-[4-(Benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

[producto químico 148]

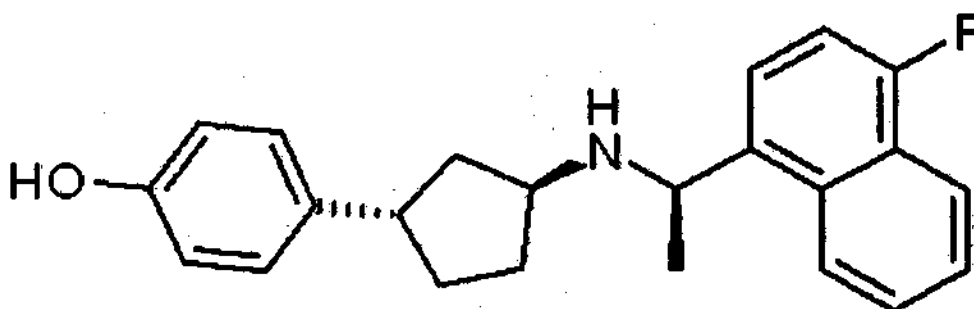


25 Se usó (3S)-3-[4-(benciloxi)fenil]ciclopentanona (2,66 g, 10 mmol) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (2,26 g, 10 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (una mezcla de diastereómeros) (4,25 g, 97%).

30 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-2,00 (5H, m), 1,47 (3/2H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (3/2H, d, J = 6,6 Hz), 2,05-2,15 (0,5H, m), 2,27-2,34 (0,5H, m), 2,81-2,91 (0,5H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,26-3,33 (0,5H, m), 4,63-4,71 (1H, m), 5,02 y 5,03 (2H, s), 6,87 (2/2H, d, J = 8,6 Hz), 6,89 (2/2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (2/2H, d, J = 8,2 Hz), 7,11-7,18 (1H, m), 7,14 (2/2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29-7,44 (5H, m), 7,51-7,61 (3H, m), 8,13-8,17 (1H, m), 8,18-8,24 (1H, m).

(Etapa 3) 4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol

[producto químico 149]



5 Se usó (3S)-3-[4-(benciloxi)fenil]-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (879 mg, 2,0 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando una mezcla de diastereómeros del compuesto del epígrafe (637 mg, 91%). El producto obtenido se purificó usando CHIRALPAK AD-H dando el compuesto del epígrafe.

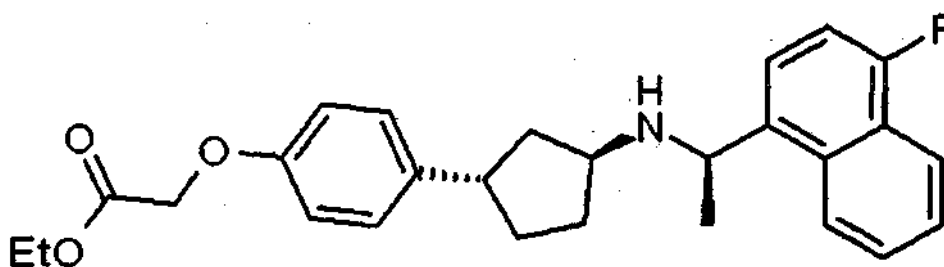
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,42-1,58 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,73-1,81 (1H, m), 1,84-1,92 (1H, m), 2,05-2,14 (2H, m), 3,14-3,23 (1H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 4,67 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 10,2, 7,8 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 8,20-8,23 (1H, m);

IR (KBr) ν máx 3252, 2956, 1605, 1514, 1463, 1447, 1397, 1259, 1222, 833, 763 cm^{-1} ;

10 EM (IE) m/z: 349 M^+ .

(Etapa 4) Éster etílico del ácido {4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 150]



15 Se usó 4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (500 mg, 1,4 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (609 mg, 98%).

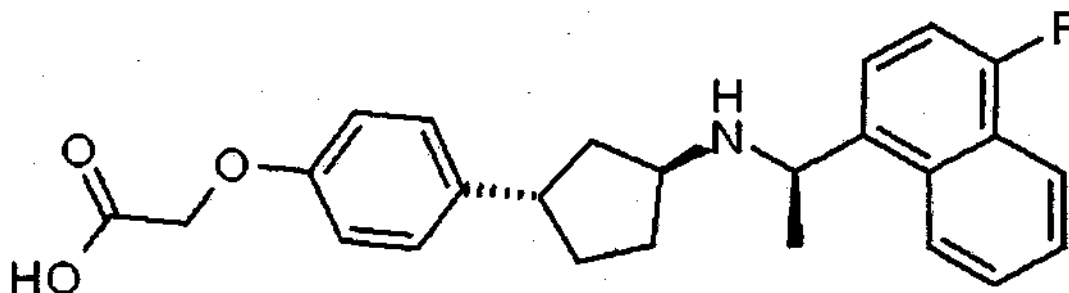
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,47-1,54 (2H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,74-1,80 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,06-2,14 (2H, m), 3,16-3,23 (1H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 4,26 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,57 (2H, s), 4,66 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 10,3, 7,8 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz);

IR (ATR) ν máx 2945, 1757, 1603, 1510, 1193, 1179, 1083, 827, 760 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 436 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 5) Ácido {4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 151]



25

Se usó éster etílico del ácido {4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (600 mg, 1,4 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (562 g, 100%).

5 RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,46-1,54 (1H, m), 1,79 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,86-1,94 (2H, m), 2,01-2,14 (3H, m), 3,10-3,18 (1H, m), 3,54-3,61 (1H, m), 4,40 (2H, s), 5,38 (1H, q, J = 6,5 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 10,3, 8,3 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,73-7,79 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,3 Hz);

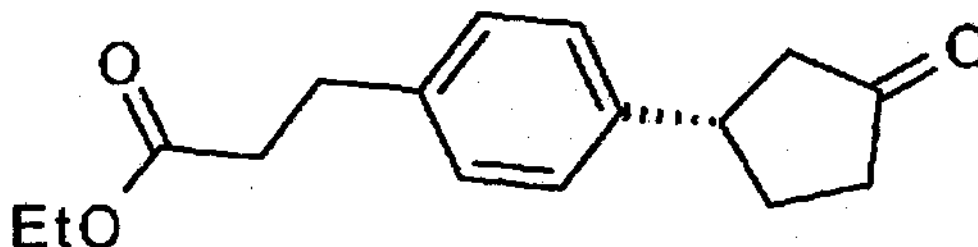
IR (ATR) ν máx 3413, 2956, 2819, 1735, 1605, 1585, 1513, 1401, 1224, 1051, 832, 763 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 408 (M+H) $^+$.

10 **(Ejemplo 29) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico**

(Etapa 1) Éster etílico del ácido 3-{4-[(1S)-3-oxociclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 152]



15 Bajo una corriente de argón, se disolvió ácido [4-(3-etoxi-3-oxopropil)fenil]bórico (2,33 g, 15 mmol) y $\text{Rh}[(\text{S})\text{-BINAP}(\text{nbd})]\text{BF}_4$ (226 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de disolventes de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (5 ml), seguido de desgasificación con ondas ultrasónicas. A continuación, se añadieron secuencialmente trietilamina (2,1 ml, 13 mmol) y ciclopentenona (1,1 ml, 13 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 15/85 - 25/75) dando el compuesto del epígrafe (2,76 g, 85%).

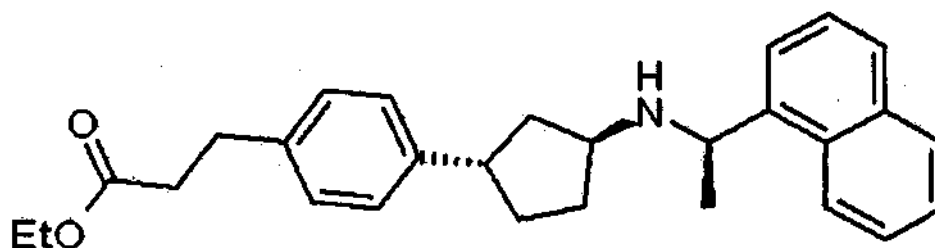
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,91-2,02 (1H, m), 2,24-2,36 (2H, m), 2,39-2,50 (2H, m), 2,61-2,71 (1H, m), 2,62 (3H, t, J = 7,8 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,34-3,44 (1H, m), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,18 (4H, s);

25 IR (ATR) ν máx 2978, 1730, 1516, 1372, 1150, 1039, 1019, 824, 547 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 261 (M+H) $^+$.

(Etapa 2) Éster etílico del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 153]

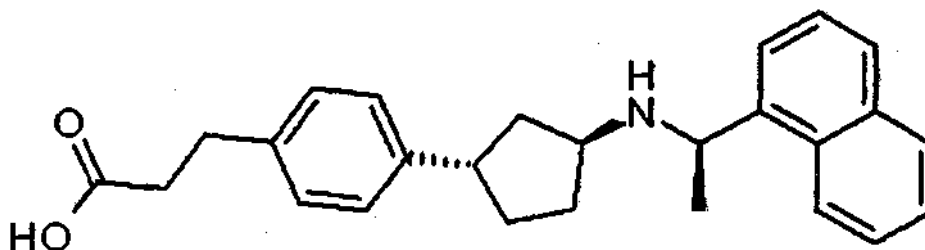


30 Se usó éster etílico del ácido 3-{4-[(1S)-3-oxociclopentil]fenil}propanoico (2,66 g, 10 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando una mezcla de diastereómeros del compuesto del epígrafe (3,83 g, 90%). El producto obtenido se purificó usando CHIRALPAK AD-H dando el compuesto del epígrafe.

35 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz) 1,48-1,60 (2H, m) 1,51 (3H, d, J = 6,7 Hz) 1,76-1,95 (2H, m) 2,05-2,17 (2H, m) 2,58 (2H, t, J = 7,8 Hz) 2,89 (2H, t, J = 7,8 Hz) 3,17-3,36 (2H, m) 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz) 4,73 (1H, q, J = 6,7 Hz) 7,08 (4H, s) 7,45-7,54 (3H, m) 7,63-7,67 (1H, m) 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz) 7,86-7,90 (1H, m) 8,22 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(Etapa 3) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 154]



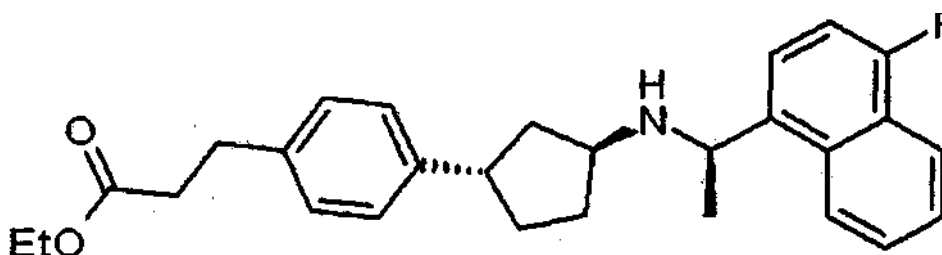
5 Se usó 3 éster etílico del ácido -{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico (1,28 g, 3,1 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (1,28 g, 98%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28-1,39 (1H, m) 1,93-2,32 (7H, m) 2,49-2,63 (2H, m) 2,72-2,86 (3H, m) 3,39 (1H, s ancho) 3,52-3,63 (1H, m) 5,31 (1H, s ancho) 6,88 (4H, s) 7,53-7,70 (3H, m) 7,88-7,96 (2H, m) 8,02 (1H, d, $J = 8,8$ Hz) 8,36 (1H, d, $J = 7,3$ Hz) 10,10 (1H, s ancho) 10,56 (1H, s ancho);

EMAR (IEP^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, requerido m/z : 388,2277, encontrado 388,2280.

10 (Ejemplo 30) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico**(Etapa 1) Éster etílico del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil}fenil}propanoico**

[producto químico 155]



15 Se usó éster etílico del ácido 3-{4-[(1S)-3-oxociclopentil]fenil}propanoico (1,00 g, 3,8 mmol) obtenido en la (Etapa 1) del (Ejemplo 29) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (1,04 g, 4,6 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando una mezcla de diastereómeros del compuesto del epígrafe (1,11 g, 66%). El producto obtenido se purificó usando CHIRALPAK AD-H dando el compuesto del epígrafe.

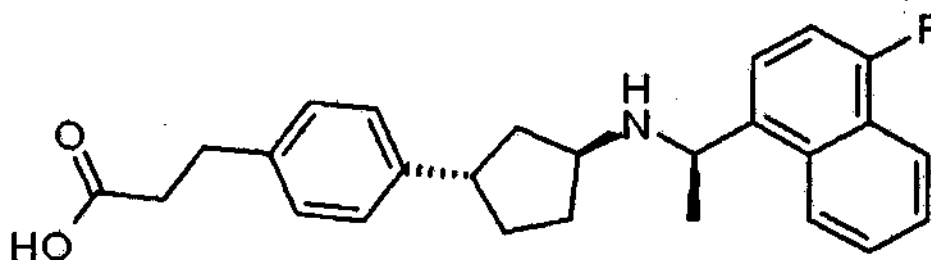
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,22 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,46-1,57 (2H, m), 1,49 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,76-1,93 (2H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 2,58 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,89 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,17-3,26 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 4,11 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,66 (1H, q, $J = 6,6$ Hz), 7,07 (4H, s), 7,14 (1H, dd, $J = 10,2, 7,8$ Hz), 7,52-7,61 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 7,8$ Hz);

25 IR (ATR) ν máx 2952, 1730, 1603, 1513, 1444, 1391, 1370, 1258, 1147, 1045, 828, 759 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 434 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Etapa 2) Clorhidrato del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico

[producto químico 156]



Se usó éster etílico del ácido 3-{4-[(1S,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}propanoico (150 mg, 0,35 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 5) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (153 mg, 97%). RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 1,59-1,68 (1H, m), 1,82 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,84-1,93 (1H, m), 2,04 (1H, dt, J = 14,2, 9,3 Hz), 2,11-2,19 (2H, m), 2,21-2,28 (1H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,24-3,30 (1H, m), 3,68-3,74 (1H, m), 5,40 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 10,0, 8,1 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,74-7,79 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,8 Hz);

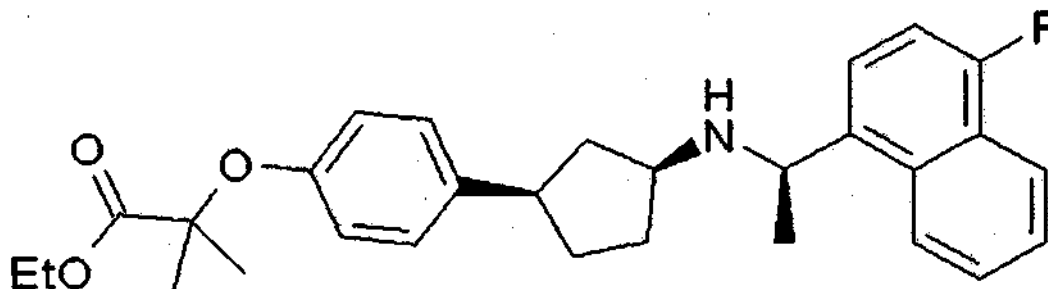
IR (KBr) ν máx 3407, 2957, 2807, 1711, 1585, 1517, 1441, 1400, 1263, 1224, 1151, 1050, 836, 764 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 406 (M+H) $^+$.

10 **(Ejemplo 31) Clorhidrato del ácido 2-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico**

(Etapa 1) Éster etílico del ácido 2-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico

[producto químico 157]



15 Se usó 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (3,49 g, 10 mmol) obtenido en la (Etapa 2) del (Ejemplo 17) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 11) dando el compuesto del epígrafe (3,75 g, 81%).

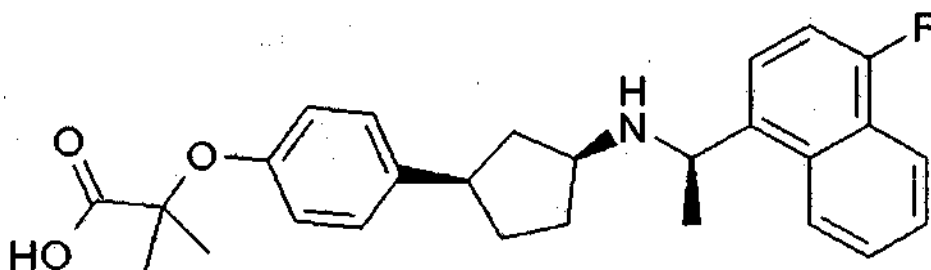
20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,36-1,46 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,56 (6H, s), 1,58-1,77 (2H, m), 1,90-2,01 (2H, m), 2,21-2,29 (1H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,68 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 10,2, 8,2 Hz), 7,52-7,61 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2942, 1730, 1603, 1508, 1228, 1173, 1134, 830, 760 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 464 (M+H) $^+$.

25 **(Etapa 2) Clorhidrato del ácido 2-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico**

[producto químico 158]



Se usó éster etílico del ácido 2-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico (3,70 g, 8,0 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 11) dando el compuesto del epígrafe (3,68 g, 98%).

- 5 RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,48 (6H, s), 1,70-1,78 (2H, m), 1,71 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,87-1,95 (2H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 3,51 (1H, s ancho), 5,30 (1H, s ancho), 6,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 10,0, 8,5 Hz), 7,71-7,77 (2H, m), 7,97-8,01 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,34 (1H, s ancho), 9,88 (1H, s ancho), 12,97 (1H, s ancho);

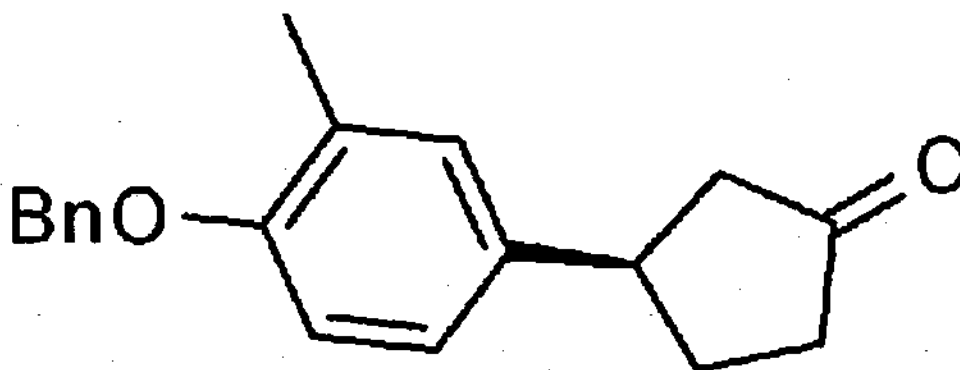
IR (KBr) ν máx 3396, 2957, 2821, 1732, 1605, 1584, 1511, 1227, 1151, 835, 764 cm^{-1} ;

- 10 EM (BAR) m/z: 436 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 32) Clorhidrato del ácido {2-metil-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

(Etapa 1) (3R)-3-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]ciclopentanona

[producto químico 159]

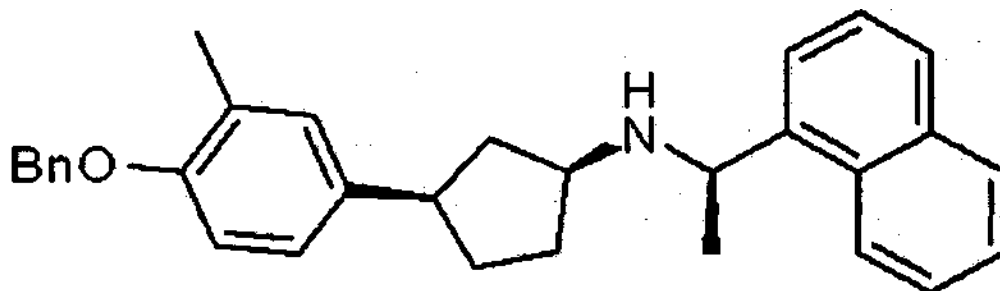


- 15 Se usó ácido [4-(benciloxi)-3-metilfenil]bórico (2,42 g, 10 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 29) dando el compuesto del epígrafe (1,16 g, 41%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,89-2,00 (2H, m), 2,24-2,34 (4H, m), 2,36-2,50 (2H, m), 2,64 (1H, m), 3,33 (1H, m), 5,16 (2H, s), 6,84 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, m), 7,05 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,44-7,45 (2H, m).

- 20 (Etapa 2) (1S,3R)-3-[4-(Benciloxi)-3-metilfenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina

[producto químico 160]

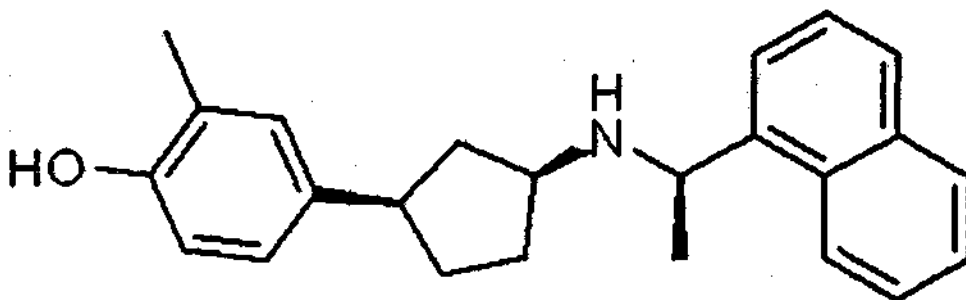


(3R)-3-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]ciclopentanona (1,16 g, 4,1 mmol) Se usó y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (839 mg, 47%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,46 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,62-1,78 (2H, m), 1,95-1,97 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,26 (1H, m), 2,84 (1H, m), 3,18 (1H, m), 4,85 (1H, q, J = 6,8 Hz), 5,05 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,97 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,43-7,44 (2H, m), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz).

5 **(Etapa 3) 2-Metil-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol**

[producto químico 161]



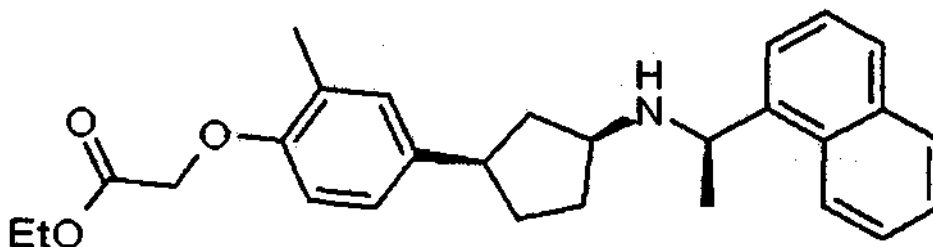
Se usó (1S,3R)-3-[4-(benciloxi)-3-metilfenil]-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]ciclopentanamina (835 mg, 1,9 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (511 mg, 77%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32-1,48 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,91-1,95 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,25 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,09-3,20 (2H, m), 4,77 (1H, q, J = 6,3 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,46-7,53 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,87 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(Etapa 4) Éster etílico del ácido {2-metil-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

15

[producto químico 162]

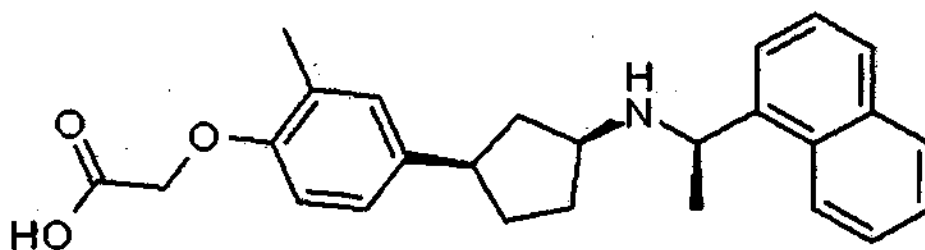


Se usó 2-metil-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenol (511 mg, 1,5 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (520 mg, 81%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (1H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,61-1,78 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,24 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,82 (1H, m), 3,16 (1H, m), 4,24 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,59 (2H, s), 4,74 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,94 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,45-7,52 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(Etapa 5) Clorhidrato del ácido {2-metil-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético

[producto químico 163]



25

Se usó éster etílico del ácido {2-metil-4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acético (520 mg, 1,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (513 mg, 97%).

RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,70 (3H, t, J = 6,3 Hz), 1,71-1,78 (2H, m), 1,90-1,93 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,38 (1H, m), 2,86 (1H, m), 3,50 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,62 (2H, s), 5,29 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,96-6,97 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,60-7,64 (3H, m), 7,96-8,01 (3H, m), 8,30 (1H, d, J = 8,8 Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ Encontrado C, 69,03. H, 6,92. N, 3,18. Cl, 7,86;

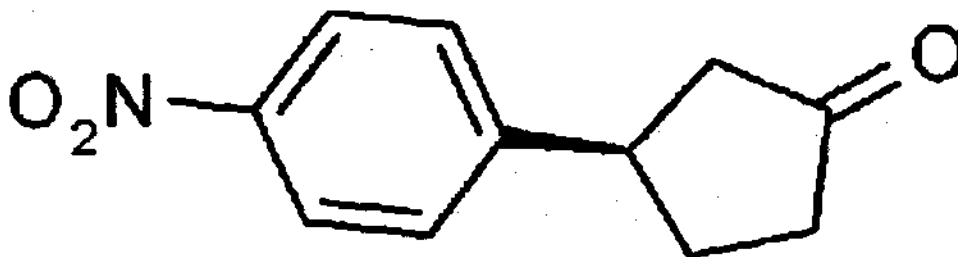
5 IR (KBr) ν máx 3395, 2951, 2819, 1737, 1586, 1504, 1441, 1214, 1138, 1072, 804, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 404 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 33) 0,4 Clorhidrato de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina

(Etapa 1) (3R)-3-(4-Nitrofenil)ciclopentanona

[producto químico 164]

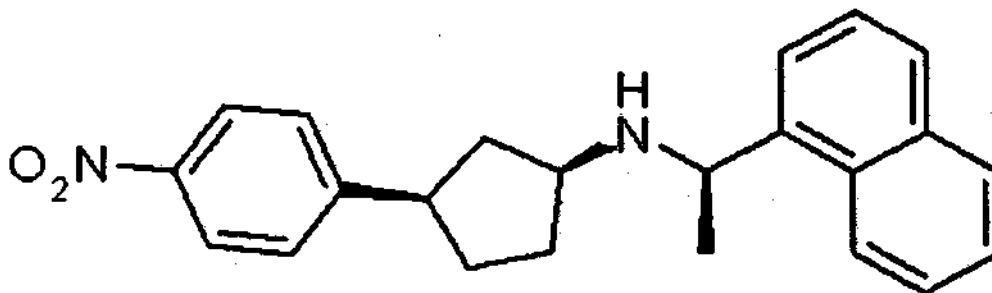


10 Se usó ácido 4-nitrofenilbórico (5,00 g, 30 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 29) dando el compuesto del epígrafe (0,94 g, 23%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 2,05 (1H, m), 2,40 (2H, m), 2,54 (2H, m), 2,74 (1H, m), 3,57 (1H, m), 7,45 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9,0 Hz).

15 **(Etapa 2) (1S,3R)-N-[(1R)-1-(Naftalen-il)etil]-3-(4-nitrofenil)ciclopentanamina**

[producto químico 165]

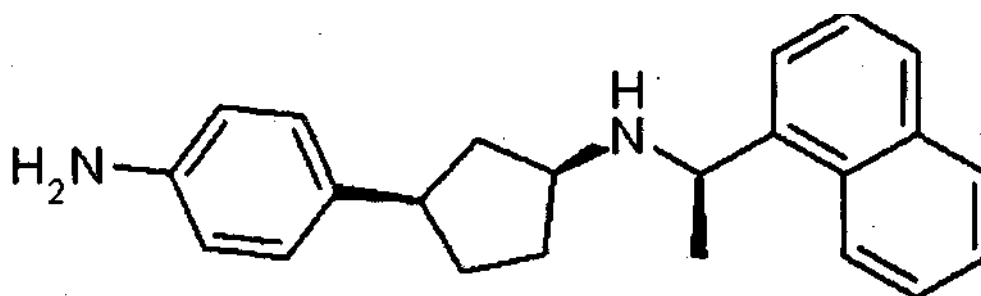


Se usó (3R)-3-(4-nitrofenil)ciclopentanona (1,46 g, 7,1 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (1,00 g, 39%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,47 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,66-1,86 (2H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 1,92 (1H, m), 3,02 (1H, m), 3,22 (1H, m), 4,75 (1H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47-7,55 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (1H, m), 8,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(Etapa 3) 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(Naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]anilina

[producto químico 166]



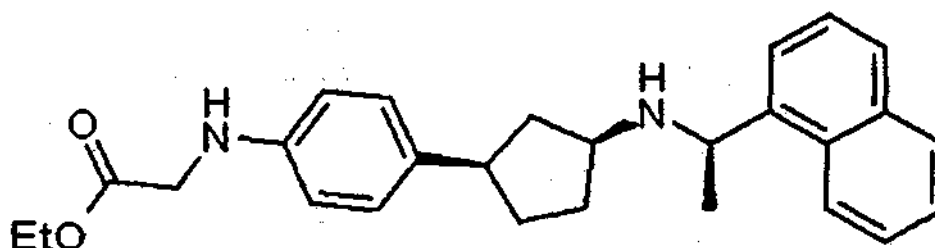
5 Se disolvió (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-(4-nitrofenil)ciclopentanamina 0,99 g (2,71 mmol) en 2 ml de acetato de etilo, seguido de la adición de 0,20 g de catalizador de paladio al 10% - carbón, y la mezcla se sometió a reducción con hidrógeno catalítico durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró dando el compuesto del epígrafe (0,89 g, 97%).

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,39-1,45 (2H, m), 1,50 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,62-1,76 (2H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,81 (1H, m), 3,15 (1H, m), 3,54 (2H, s), 4,75 (1H, q, $J = 6,3$ Hz), 6,62 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,00 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,45-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,88 (1H, m), 8,20 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

(Etapla 4) Éster etílico de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina

10

[producto químico 167]

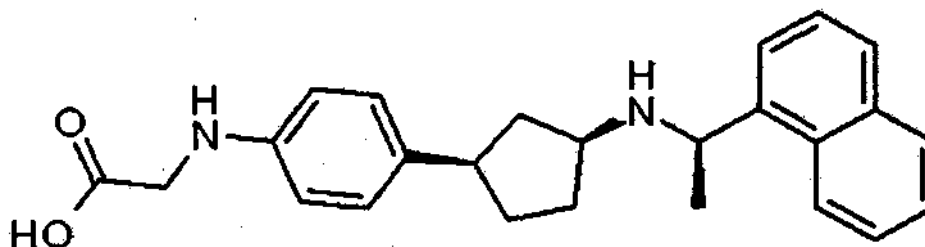


Se usó 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]anilina (400 mg, 1,2 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapla 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (237 mg, 49%).

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,38-1,47 (2H, m), 1,50 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,62-1,74 (2H, m), 1,91-1,99 (2H, m), 2,26 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,87 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,14 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,77 (1H, m), 6,54 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,65 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

(Etapla 5) 0,4 Clorhidrato de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina

[producto químico 168]



20

Se usó éster etílico de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina (237 mg, 0,59 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapla 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (134 mg, 56%).

25 RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,39 (1H, m), 1,45 (3H, t, $J = 6,3$ Hz), 1,62 (1H, m), 1,71-1,82 (3H, m), 2,12 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,67 (2H, s), 4,82 (1H, m), 6,44 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,51-7,56 (3H, m), 7,77 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 8,2$ Hz);

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,4\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ Encontrado C, 73,55. H, 7,45. N, 6,92. Cl, 3,59

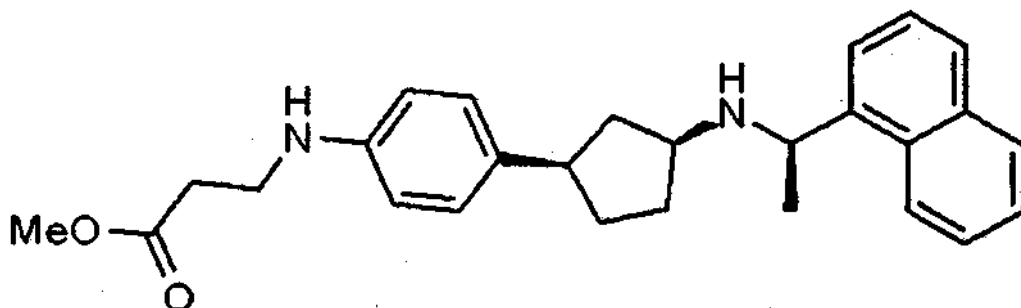
IR (KBr) ν máx 3393, 2955, 2868, 1615, 1521, 1388, 1301, 1248, 803, 779 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 389 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(Ejemplo 34) 0,5 Clorhidrato de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}-β-alanina

(Etapas 1) Éster metílico de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}-β-alanina

[producto químico 169]

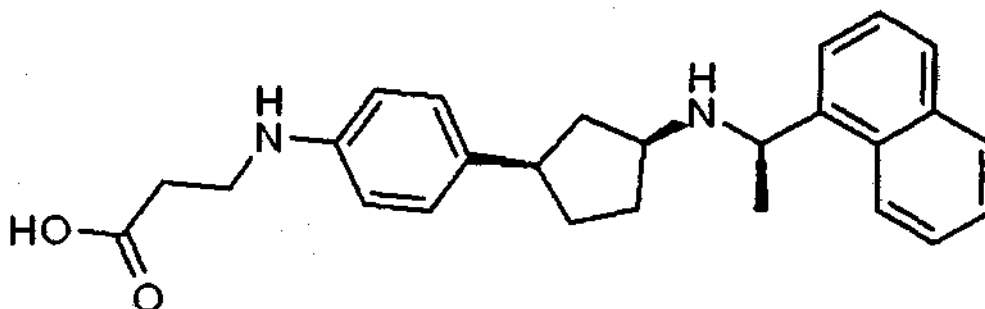


- 5 Se disolvió 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]anilina 80 mg (1,45 mmol) obtenida en la (Etapas 3) en (Ejemplo 33) en 8 ml de ácido acético, seguido de la adición de acrilato de metilo 0,16 ml (150 mg, 1,74 mmol), y la mezcla se agitó durante 6 horas a 70 °C, seguido de agitación durante 3 días a temperatura ambiente. Para neutralizar la solución, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la solución de reacción, y la solución neutralizada se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage, disolvente para elución; hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe 190 mg (rendimiento 31%).

- 15 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (1H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,60-1,77 (3H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,61 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,81 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,42 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,68 (3H, s), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,55 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,2 Hz).

(Etapas 2) 0,5 Clorhidrato de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}-β-alanina

[producto químico 170]



- 20 Se usó éster metílico de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}-β-alanina (185 mg, 0,44 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapas 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (158 mg, 85%).

RMN de ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,48-1,53 (4H, m), 1,65 (1H, m), 1,81-1,84 (3H, m), 2,18 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,72 (1H, m), 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,21 (1H, m), 4,98 (1H, s ancho), 6,48 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,54-7,57 (3H, m), 7,85-7,88 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz);

- 25 Análisis calculado para C₂₆H₃₀N₂O₂·0,5HCl·0,8H₂O Encontrado C, 71,69. H, 7,38. N, 6,29. Cl, 4,37;

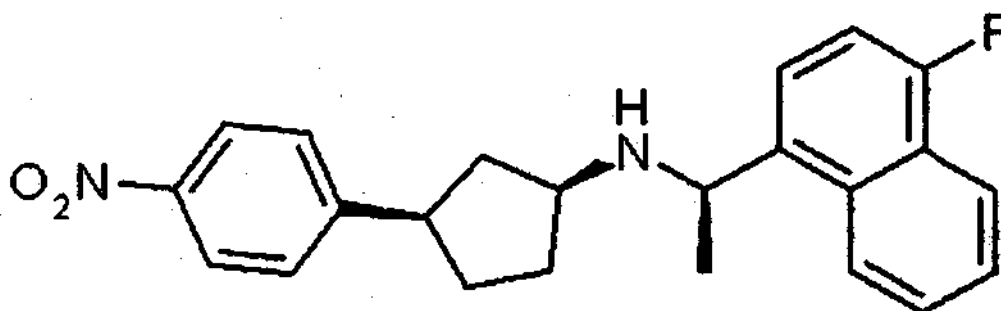
IR (KBr) ν máx 3382, 2963, 1731, 1615, 1521, 1398, 1247, 804, 780 cm⁻¹;

EM (BAR) m/z: 403 (M+H)⁺.

(Ejemplo 35) 0,3 Clorhidrato de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}glicina

- 30 **(Etapas 1) (1S,3R)-N-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]-3-(4-nitrofenil)ciclopentanamina**

[producto químico 171]

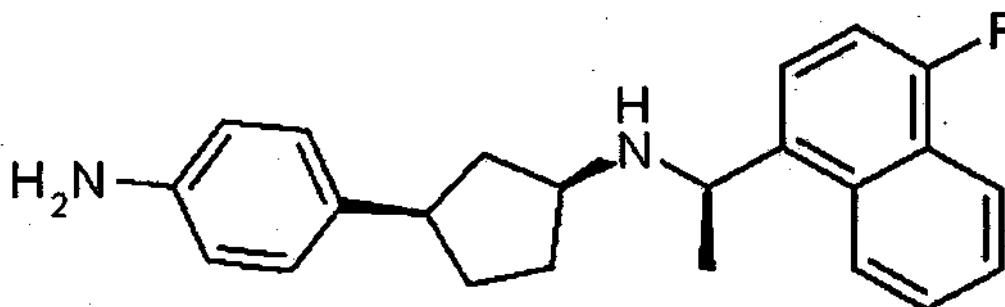


Se usó (3R)-3-(4-nitrofenil)ciclopentanona (448 mg, 2,2 mmol) obtenida en la (Etapa 1) del (Ejemplo 33) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (360 mg, 1,6 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (140 mg, 23%).

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,45 (1H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,69 (1H, m), 1,78 (1H, m), 2,00-2,05 (3H, m), 2,28 (1H, m), 3,03 (1H, m), 3,21 (1H, m), 4,68 (1H, q, J = 6,3 Hz), 7,14 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55-7,57 (3H, m), 8,11 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(Etapa 2) 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]anilina

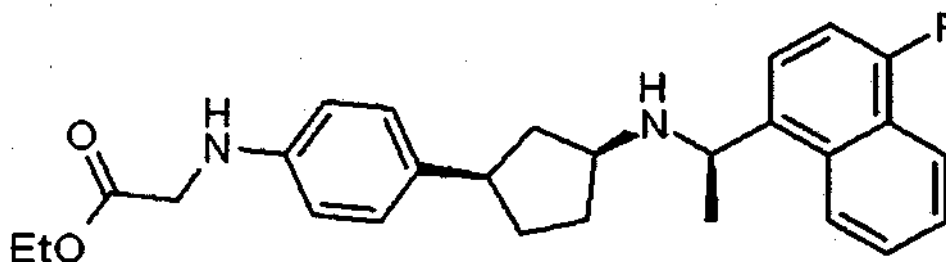
[producto químico 172]



- 10 Se usó (1S,3R)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-(4-nitrofenil)ciclopentanamina (138 mg, 0,36 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 3) del (Ejemplo 33) dando el compuesto del epígrafe (125 mg, 98%).

(Etapa 3) Éster etílico de N-[4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]glicina

[producto químico 173]

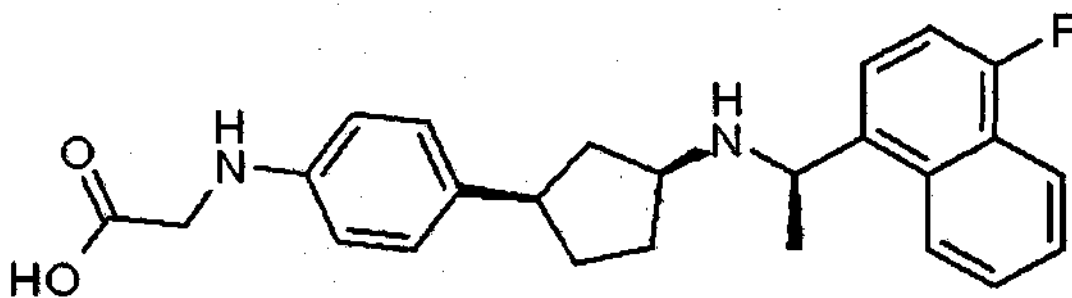


- 15 Se usó 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]anilina (125 mg, 0,36 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 10) dando el compuesto del epígrafe (106 mg, 68%).

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (1H, m), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,65-1,72 (2H, m), 1,93-1,97 (2H, m), 2,23 (1H, m), 2,82 (1H, m), 3,13 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,15 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,68 (1H, m), 6,54 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 8,14 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz).

(Etapa 4) 0,3 Clorhidrato de N-[4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]glicina

[producto químico 174]



Se usó éster etílico de N-{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]-amino]ciclopentil]fenil}glicina (103 mg, 0,24 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (85 mg, 85%).

5 RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,41 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,62 (1H, m), 1,77-1,81 (3H, m), 2,13 (1H, m), 2,71 (1H, m), 3,14 (1H, m), 3,71 (2H, s), 4,83 (1H, m), 6,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,37 (1H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 7,76 (1H, m), 8,09 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 7,8 Hz);

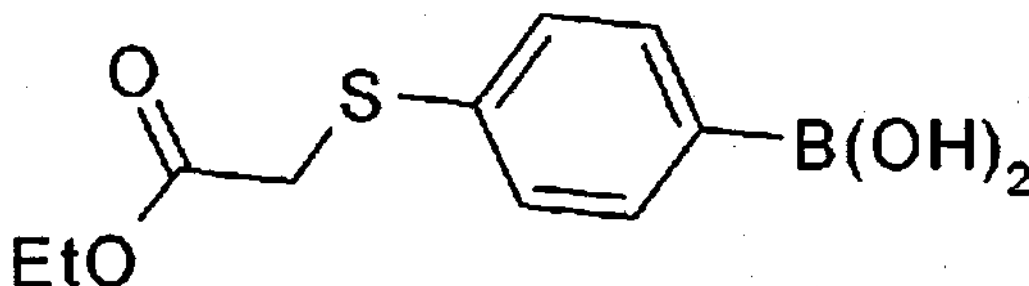
Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,3\text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ Encontrado C, 70,08. H, 6,79. N, 6,68. F, 4,28. Cl, 2,39;

IR (KBr) ν máx 3396, 2954, 2869, 1615, 1521, 1390, 1263, 827, 762 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z: 407 (M+H) $^+$.

10 **(Ejemplo 36) Clorhidrato del ácido {[4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}tio)acético**
(Etapa 1) Ácido {4-[(2-etoxi-2-oxoetil)tio]fenil}bórico

[producto químico 175]

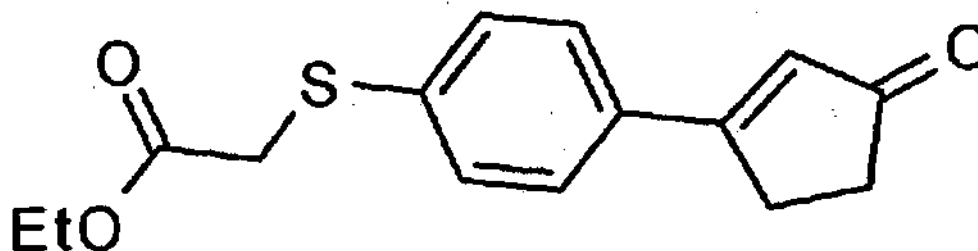


15 Se disolvió ácido 4-mercaptofenilbórico 5,55 g (32,5 mmol) en 80 ml de acetonitrilo, seguido de la adición de carbonato de potasio 6,73 g (48,7 mmol), yoduro de sodio 0,73 g (4,87 mmol) y bromoacetato de etilo 5,40 ml (8,13 g, 48,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró, seguido de la adición de agua al residuo, y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró dando el compuesto del epígrafe 7,80 g (rendimiento 100%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,73 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,41 (2H, m ancho), 8,07 (2H, s ancho).

(Etapa 2) Éster etílico del ácido {[4-(3-oxo-1-ciclopenten-1-il)fenil]tio}acético

[producto químico 176]



25 Se disolvieron {4-[(2-etoxi-2-oxoetil)tio]fenil}bórico 2,80 g (11,7 mmol) y 3-bromo-2-ciclopenten-1-ona 1,88 g (11,7

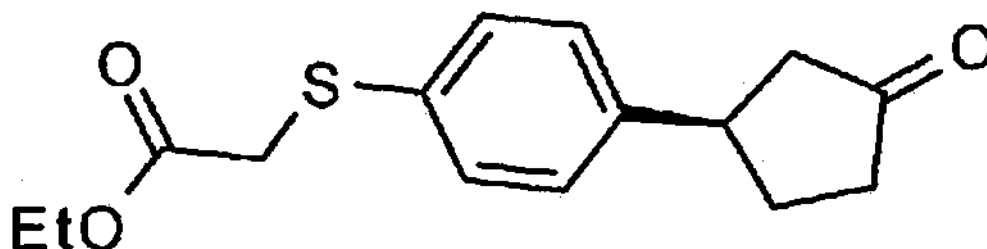
mmol) sinterizada de acuerdo con el procedimiento de C. M. Marson et al., en 25 ml of 1,2-dimetoxietano, seguido de la adición de 12 ml de solución acuosa 3N de carbonato de sodio y complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y cloruro de metileno, 0,48 g (0,59 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a 90 °C. La temperatura de la solución de reacción se ajustó hasta temperatura ambiente, seguido de concentración.

5 A continuación, se añadió agua al residuo, seguido de extracción con cloruro de metileno y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se concentró, y el producto bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage, disolvente para elución; hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe 2,43 g (rendimiento 75%).

10 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,57-2,59 (2H, m), 3,01-3,02 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,54 (1H, m), 7,42 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,5 Hz).

(Etapa 3) Éster etílico del ácido ({4-[(1R)-3-oxociclopentil]fenil}tio)acético

[producto químico 177]

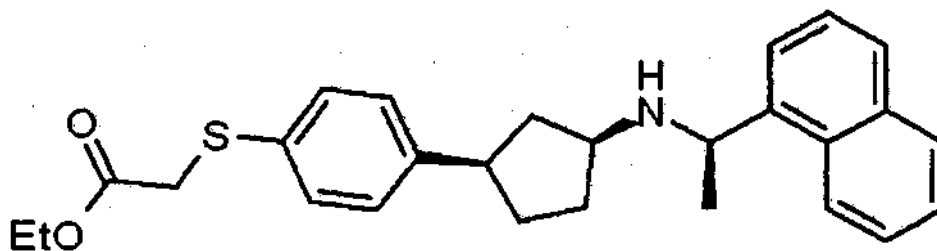


15 Se disolvieron éster etílico del ácido {[4-(3-oxo-1-ciclopenten-1-il)fenil]tio}acético, 378 mg (1,37 mmol) y (2S,5S)-5-bencil-3-metil-2-(5-metil-2-furil)-4-imidazolidinona 54 mg (0,20 mmol) en 10 ml de éter dietílico, seguido de agitación a 0 °C. Se añadieron a esto ácido tricloroacético 33 mg (0,20 mmol) y diéster t-butílico del ácido 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridin-3,5-dicarboxílico, 340 mg (1,10 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 días a temperatura ambiente. El disolvente se concentró, y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage, disolvente para elución; hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del epígrafe 187 mg (rendimiento 67%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,95 (1H, m), 2,28-2,32 (2H, m), 2,40-2,49 (2H, m), 2,65 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,61 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,8 Hz).

(Etapa 4) Éster etílico del ácido ({4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}tio)acético

[producto químico 178]

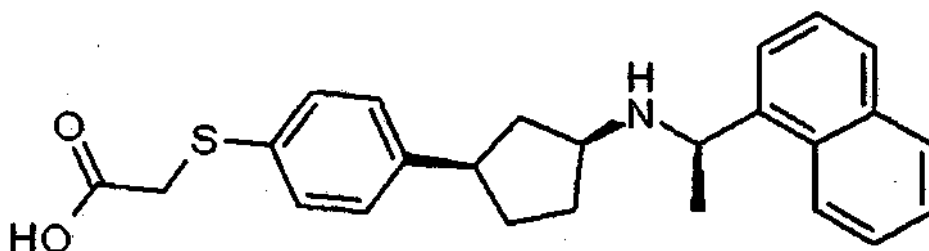


25 Se usó éster etílico del ácido ({4-[(1R)-3-oxociclopentil]fenil}tio)acético (184 mg, 0,66 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 1) dando el compuesto del epígrafe (84 mg, 29%).

30 RMN de ^1H , (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,63-1,81 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,88 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,57-3,59 (2H, m), 4,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,75 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,53 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,87 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 7,8 Hz).

(Etapa 5) Clorhidrato del ácido ({4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil}tio)acético

[producto químico 179]



Se usó éster etílico del ácido ($\{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(\text{naftalen-1-il})\text{etil}]\text{amino}]\text{ciclopentil}]\text{fenil}\}\text{tio}\}$ acético (81 mg, 0,18 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (72 mg, 87%).

5 RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,69 (3H, d, $J = 6,8$ Hz) 1,73-1,76 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,94 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,73 (2H, s), 5,28 (1H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,58-7,65 (3H, m), 7,94-8,03 (3H, m), 8,30 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$ Encontrado C, 65,99. H, 6,47. N, 3,24. Cl, 7,64. S, 7,15;

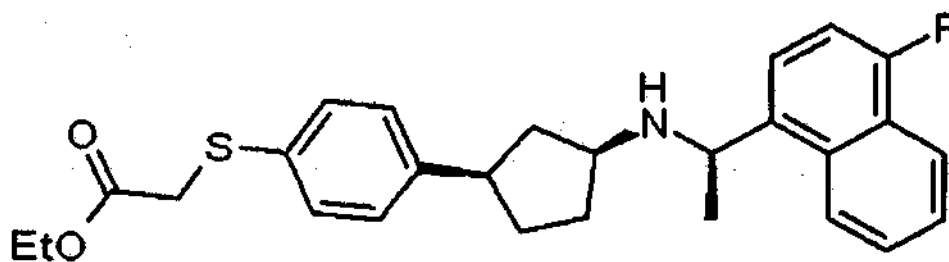
IR (KBr) ν máx 3389, 2956, 2801, 1721, 1585, 1384, 1252, 1174, 1134, 803, 780 cm^{-1} ;

EM (BAR) m/z : 406 (M+H) $^+$.

10 **(Ejemplo 37) Clorhidrato del ácido ($\{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4\text{-fluoronaftalen-2-il})\text{etil}]\text{amino}]\text{ciclopentil}]\text{fenil}\}\text{tio}\}$ acético**

(Etapa 1) Éster etílico del ácido ($\{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4\text{-fluoronaftalen-1-il})\text{etil}]\text{amino}]\text{ciclopentil}]\text{fenil}\}\text{tio}\}$ acético

[producto químico 180]

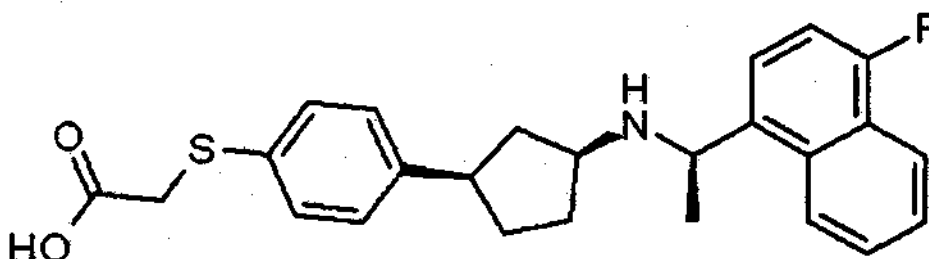


15 Se usó éster etílico del ácido ($\{4-[(1R)-3\text{-oxociclopentil}]\text{fenil}\}\text{tio}\}$ acético (486 mg, 1,8 mmol) obtenido en la (Etapa 3) del (Ejemplo 36) y clorhidrato de (1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina (433 mg, 1,9 mmol) obtenido en la (Etapa 4) del (Ejemplo 16) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 17) dando el compuesto del epígrafe (184 mg, 23%).

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,21 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,40-1,42 (1H, m), 1,48 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,65-1,74 (2H, m), 1,94-1,98 (2H, m), 2,22-2,27 (1H, m), 2,87-2,91 (1H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,58 (2H, s), 4,15 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,68 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,13-7,15 (3H, m), 7,33 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,52-7,59 (3H, m), 8,14-8,16 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 7,3$ Hz).

25 **(Etapa 2) Clorhidrato del ácido ($\{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4\text{-fluoronaftalen-1-il})\text{etil}]\text{amino}]\text{ciclopentil}]\text{fenil}\}\text{tio}\}$ acético**

[producto químico 181]



Se usó éster etílico del ácido ($\{4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4\text{-fluoronaftalen-1-il})\text{etil}]\text{amino}]\text{ciclopentil}]\text{fenil}\}\text{tio}\}$ acético (180

mg, 0,40 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 4) del (Ejemplo 5) dando el compuesto del epígrafe (173 mg, 94%). RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,70 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,74-1,78 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,44-3,50 (1H, m), 3,74 (2H, s), 5,26 (1H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, m), 7,70-7,76 (2H, m), 8,00 (1H, m), 8,15 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 8,3 Hz);

5 Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FNO}_2\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ Encontrado C, 64,06. H, 5,97. N, 3,06. F, 4,04. Cl, 7,36. S, 6,81.

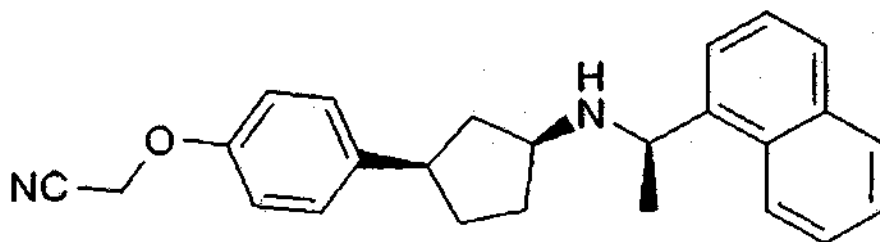
IR (KBr) ν máx 3409, 2962, 1718, 1584, 1400, 1224, 838, 764 cm^{-1} ; EM (BAR) m/z: 424 (M+H) $^+$.

(Ejemplo 38) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina

(Etapa 1) {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(Naftalen-1-il)etil]amino}ciclopentil]fenoxi}acetonitrilo

10

[producto químico 182]



Bajo una corriente de nitrógeno, se añadieron N,N-dimetilformamida (3 ml) y cloroacetonitrilo (0,11 ml, 1,8 mmol) a 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino}ciclopentil]fenol (500 mg, 1,5 mmol) obtenido en el Ejemplo 10 (Etapa 3) y carbonato de potasio (250 mg, 1,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 días a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La solución extraída se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice NH; acetato de etilo/hexano: 20/80 - 50/50) dando el compuesto del epígrafe (382 mg, 68%).

15

20

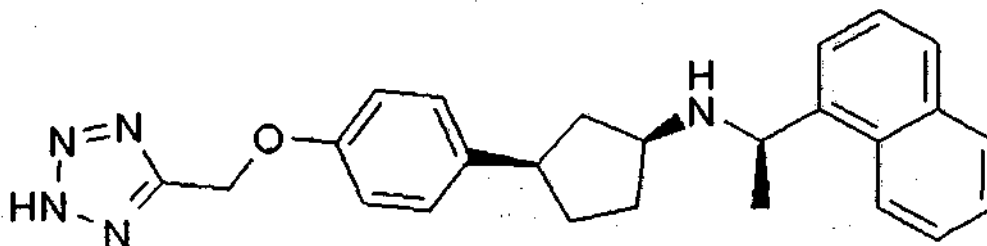
RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,40-1,50 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,64-1,78 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,23-2,30 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 4,73 (2H, s), 4,75 (1H, q, J = 6,6 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,46-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87- 7,90 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2948, 2861, 1672, 1509, 1212, 1046, 800, 778 cm^{-1} ; EM (BAR) m/z: 371 (M+H) $^+$.

25

(Etapa 2) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina

[producto químico 183]



30

Bajo una corriente de nitrógeno, se suspendieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino}ciclopentil]fenoxi}acetonitrilo (150 mg, 0,40 mmol), cloruro de amonio (325 mg, 6,1 mmol) y azida de sodio (263 mg, 4,0 mmol), seguido de agitación durante 3 horas a 80 °C. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, seguido de la adición de agua, y el polvo precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo dando la forma libre del compuesto del epígrafe (100 mg, 60%). La forma libre obtenida se convirtió en el clorhidrato usando ácido clorhídrico 0,5N /dioxano.

35

RMN de ^1H (DMSO- D_6) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,72 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,85-1,94 (2H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,38-2,44 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 3,50 (1H, s ancho), 5,32 (1H, s ancho), 5,44 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58-7,66 (3H, m), 7,99- 8,04 (3H, m), 8,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,38 (1H, s ancho), 10,01 (1H, s ancho);

IR (KBr) ν máx 3415, 2958, 1585, 1513, 1451, 1242, 1120, 1061, 804, 780 cm^{-1} ;

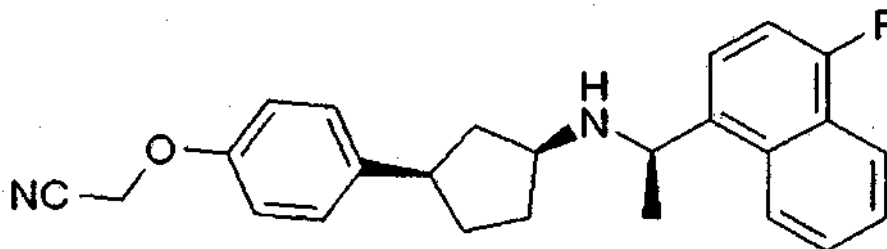
EM (BAR) m/z: 414 (M+H)⁺.

(Ejemplo 39) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina

(Etapa 1) {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-Fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acetonitrilo

5

[producto químico 184]



Se usó 4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]aminol]ciclopentil]fenol (103 mg, 0,29 mmol) obtenido en la (Etapa 2) del (Ejemplo 17) y se trató de una forma similar a la (Etapa 1) del (Ejemplo 38) dando el compuesto del epígrafe (80 mg, 70%).

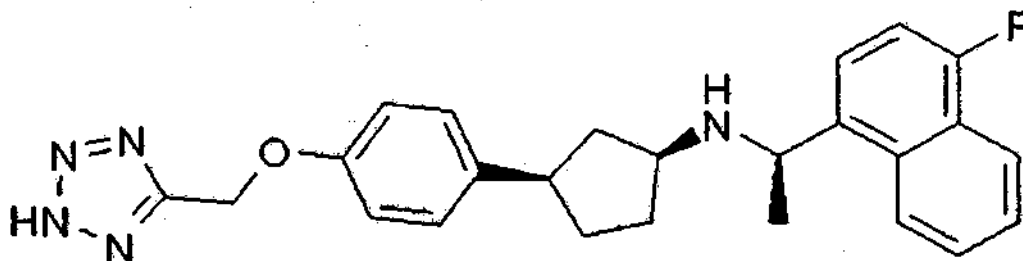
10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,38-1,48 (1H, m), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,56-1,78 (2H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 2,22-2,29 (1H, m), 2,84-2,92 (1H, m), 3,13-3,21 (1H, m), 4,69 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,73 (2H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 10,6, 8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52-7,61 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,2 Hz);

IR (ATR) ν máx 2950, 1673, 1603, 1509, 1387, 1214, 1045, 827, 761 cm⁻¹;

EM (BAR) m/z: 389 (M+H)⁺.

15 **(Etapa 2) Clorhidrato de (1S,3R)-N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina**

[producto químico 185]



20 Se usó {4-[(1R,3S)-3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi}acetonitrilo (70 mg, 0,18 mmol) y se trató de una forma similar a la (Etapa 2) del (Ejemplo 38) dando la forma libre del compuesto del epígrafe (43 mg, 55%). La forma libre obtenida se convirtió en el clorhidrato usando ácido clorhídrico 0,5N /dioxano.

25 RMN de ¹H (DMSO-D₆) δ: 1,68-1,78 (2H, m), 1,71 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,88-1,97 (2H, m), 2,02-2,11 (1H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 2,88-2,98 (1H, m), 3,52 (1H, s ancho), 5,31 (1H, q, J = 6,5 Hz), 5,44 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 10,6, 8,2 Hz), 7,70-7,78 (2H, m), 7,93-7,98 (1H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,29 (1H, s ancho), 9,77 (1H, s ancho);

IR (KBr) ν máx 3412, 2961, 2822, 1605, 1585, 1513, 1453, 1399, 1240, 1050, 832, 764 cm⁻¹;

EM (BAR) m/z: 432 (M+H)⁺.

(Ejemplo de prueba 1): Prueba de la medida de la actividad de CaSR humano

30 Se ha informado que células TT de líneas celulares de carcinoma medular de tiroides humano son líneas celulares que expresan CaSR humano y, cuando el CaSR es activado por iones calcio extracelulares o similares, la concentración de iones calcio intracelulares aumenta (Endocrinology 137: 3842-3848, 1996). En consecuencia, se evaluó la acción activadora de los compuestos de prueba con respecto a CaSR humano usando como indicador el cambio en la concentración de calcio intracelular de células TT.

- Se inocularon células TT sobre una placa de 96 pocillos de pocillos negros/fondo transparente (revestidas de poli-D-lisina: fabricada por BD biosciences) y se cultivaron durante aproximadamente 24 horas en un medio de cultivo de mezcla nutriente F-12 (modificación de Gaignn) que contenía suero bovino al 10% y antimicótico antibiótico al 0,5%. A continuación, se retiró el líquido sobrenadante del cultivo por succión, seguido de la adición de una solución tampón de marcado (HEPES 20 mM, Soluciones Salinas Equilibradas de Hank (HBSS (exentas de Ca, Mg) que contenían probenecid 2,5 mM, CaCl₂ 2 mM) que contenía el kit de ensayo 3 de calcio FLIPR (fabricado por Molecular Device), que marcaba los iones calcio intracelular por fluorescencia, con 50 µl por pocillo. A continuación, se dejó reposar la placa durante 1 hora a 37 °C. A continuación, se colocó la placa antes citada sobre FlexStation (fabricada por Molecular Device) o FlexStation 3 (fabricada por Molecular Device), y se midió la intensidad de fluorescencia, antes y después del tratamiento con el compuesto de prueba disuelto en un tampón para la medida (NaCl 126 mM, KCl 4 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 20 mM (pH 7,4), glucosa 5,6 mM, CaCl₂ 2 mM). Aquí, con respecto al compuesto de prueba, este se usó disolviendo el mismo en una mezcla en solución de dimetil sulfóxido y metanol (proporción de mezcla 7:3) en una concentración predeterminada, y luego se añadió como una solución diluida con el tampón para medida, de modo que la concentración final llegó a ser 0,1%.
- Se representó una curva concentración-reacción tomando el aumento en la intensidad de fluorescencia en el caso de tratamiento con el tampón para medida que no contenía el compuesto de prueba como 0%, y tomando el aumento en la intensidad de fluorescencia en calcio 8 mM como 100%, y luego calculando los aumentos en la intensidad de fluorescencia para los casos de tratamiento con diversas concentraciones del compuesto de prueba. A continuación, se evaluó la acción de activación de CaSR humano por cada uno de los compuestos de prueba calculando la concentración del compuesto de prueba que mostraba un tasa de aumento de intensidad de fluorescencia del 50% (valor CE₅₀). Adicionalmente, la CE₅₀ se calculó evaluando el Compuesto A monoclóhidrato de ((R)-1-naftalen-1-il-etil)-[3-(3-trifluorometil-fenil)-propil]-amina, que se describe en N. Nagano, Pharmacol. Ther., 2006, Mar, 109 (3), 339-365 y en la publicación internacional número WO 1996/12697) como un compuesto comparativo, llevando a cabo un procedimiento similar. A partir de la siguiente ecuación, se calculó la actividad de CaSR humano de cada uno de los compuestos de prueba como actividad relativa con respecto al Compuesto A.

Actividad relativa con respecto al Compuesto A = [CE₅₀ del compuesto de prueba / CE₅₀ del compuesto A

(Resultados) Los resultados de las pruebas se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

Compuesto de prueba	Actividad relativa con respecto al compuesto A
Ejemplo 1	0,30
Ejemplo 3	0,18
Ejemplo 4	0,33
Ejemplo 5	0,52
Ejemplo 7	0,26
Ejemplo 8	0,61
Ejemplo 9	0,38
Ejemplo 10	0,28
Ejemplo 11	0,60
Ejemplo 12	0,36
Ejemplo 15	0,38
Ejemplo 16	0,72
Ejemplo 17	0,30
Ejemplo 21	0,38
Ejemplo 22	0,42

(continuación)

Compuesto de prueba	Actividad relativa con respecto al compuesto A
Ejemplo 23	0,12
Ejemplo 24	0,30
Ejemplo 25	0,34
Ejemplo 26	0,27
Ejemplo 27	0,59
Ejemplo 28	0,17
Ejemplo 29	0,30
Ejemplo 30	0,31
Ejemplo 31	0,36
Ejemplo 32	0,26
Ejemplo 33	0,23
Ejemplo 34	0,26
Ejemplo 36	0,15
Ejemplo 37	0,10
Ejemplo 38	0,13
Ejemplo 39	0,07

El compuesto de la presente invención muestra una excelente acción de activación (agonista) de CaSR y es útil como agente terapéutico para el hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia y similares.

5 (Ejemplo de prueba 2) Prueba de medida para la concentración de hormona paratiroidea e ion calcio en sangre de rata

Se administró a tres ratas SD macho (de Japan SLC, Inc.) compuesto de prueba, y se estudiaron los efectos sobre la concentración de hormona paratiroidea (PTH) en la sangre y la concentración del ion calcio en la sangre.

10 El compuesto de prueba disolviéndolo o suspendiéndolo en una solución de metil celulosa 400 (MC) al 0,5% o una solución de MC al 0,5% que contenía 10% de etanol. (Además, se administró Compuesto A usado en el Ejemplo de prueba 1 en forma de una suspensión en MC dosificando 30 mg/kg y se estudió como ejemplo comparativo). Se recogió sangre de la vena yugular bajo anestesia con halotano o isoflurano, antes de la administración del compuesto de prueba y 2, 4, 6 o 8 y 24 horas después de la administración. Se midió la concentración de ion calcio en la sangre usando un cartucho EG7+ (fabricado por Fuso Chemical Co., Ltd.) y i-STAT 300F (fabricado por Fuso Chemical Co., Ltd.). Además, se midió la concentración plasmática de PTH intacta usando un kit ELISA para PTH intacta (fabricado por Immotopics).

En esta prueba, cada uno de los compuestos de prueba redujo la concentración de PTH y la concentración calcio en la sangre.

20 (Resultados) El Compuesto A redujo la concentración de calcio en un 15 a 30%, 4 horas después de la administración con una dosificación de 30 mg/kg. Por otro lado, los compuestos de los Ejemplos 3, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 17, 21, 24, 25, 31, 33, 34, 35 y 36, que son los compuestos de la presente invención redujeron la concentración de calcio en un 30% o más, 4 horas después de la administración con una dosis de 10 mg/kg.

25 Además, los compuestos de los Ejemplos 17, 23, 24, 25, 27, 28, 30 y 31 que son los compuestos de la presente invención redujeron la concentración de calcio en un 20% o más, 4 horas después de la administración con una dosis de 0,3 mg/kg.

Se representó la transición de concentración de ion calcio en la sangre con el tiempo desde antes de la administración, hasta 24 horas después de la administración de cada uno de los compuestos de prueba, y se calculó como valor del área la reducción en la concentración de calcio en la sangre desde el valor previo a la administración. Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 4.

- 5 El compuesto de la presente invención muestra un excelente efecto reductor de la concentración de paratiroidea en la sangre y de la concentración de ion calcio, y es útil como agente terapéutico para el hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia y similares.

(Ejemplo de preparación 1]

- 10 Se usa el compuesto del Ejemplo 1 (1 mg), dióxido de silicio coloidal (0,2 mg), estearato de magnesio (5 mg), celulosa microcristalina (180 mg), almidón (10 mg) y lactosa (103,8 mg) de acuerdo con un procedimiento ordinario para producir comprimidos. Si fuera necesario, se puede aplicar un revestimiento a los comprimidos obtenidos.

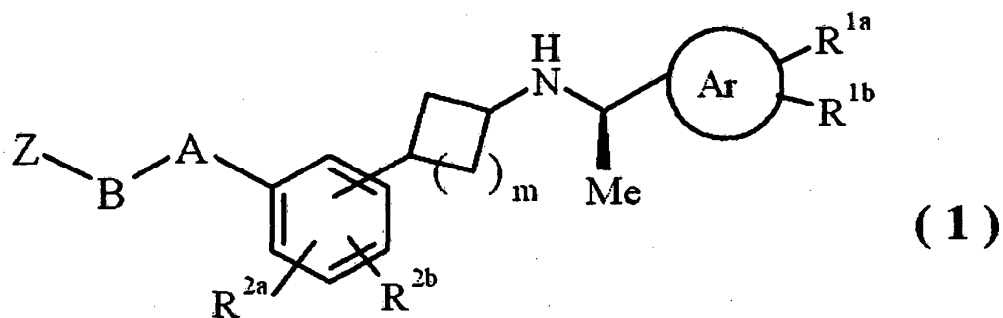
Aplicabilidad industrial

- 15 El compuesto de la fórmula general (1) de la presente invención posee una excelente acción de activación (agonista) de CaSR y es útil como agente terapéutico para el hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la formula general (1) siguiente:

[producto químico 1]

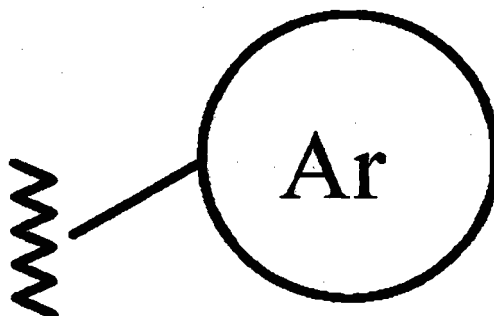


5

[en la que,

la estructura parcial:

[producto químico 2]



10

en la fórmula general (1) representa un grupo fenilo o un grupo naftilo;

R^{1a} y R^{1b} son iguales o son diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6 o un grupo alcoxi C1-C6;

R^{2a} y R^{2b} son iguales o son diferentes uno de otro y representan un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo halogenoalquilo C1-C6, un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi C1-C6;

15

A representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno, un grupo $-NR^3$ -, un grupo $-NR^3C(=O)-$, un grupo $-NR^3-S(O)_2-$ o un grupo $-S(O)_n-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo acilo C1-C4 y n representa 0, 1 o 2);

B representa un enlace sencillo, un grupo alcano C1-C4-diilo o un grupo cicloalcano C3-C4-diilo;

20

Z representa un grupo carboxi o un grupo tetrazolilo (con la condición de que cuando Z sea un grupo carboxi, B no es un enlace sencillo); y

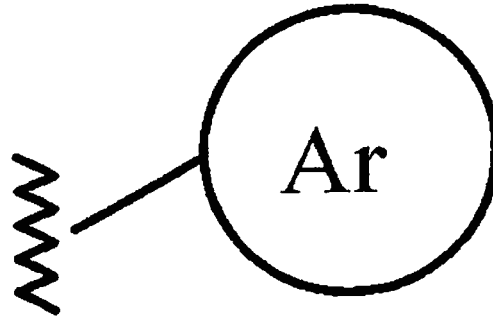
m representa 2],

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura parcial:

25

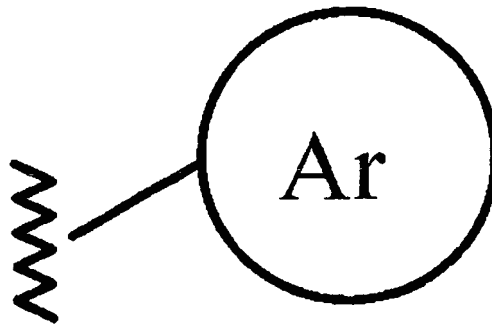
[producto químico 3]



en la fórmula general (1) es un grupo naftilo.

3. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura parcial:

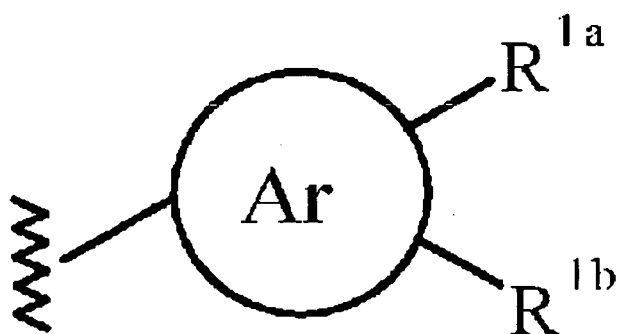
5 [producto químico 4]



en la fórmula general (1) es un grupo naftalen-1-ilo.

4. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la estructura parcial:

10 [producto químico 5]



en la fórmula general (1) es un grupo 4-fluoronaftalen-1-ilo;

5. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es un enlace sencillo o un grupo alcano C1-C4-diilo.

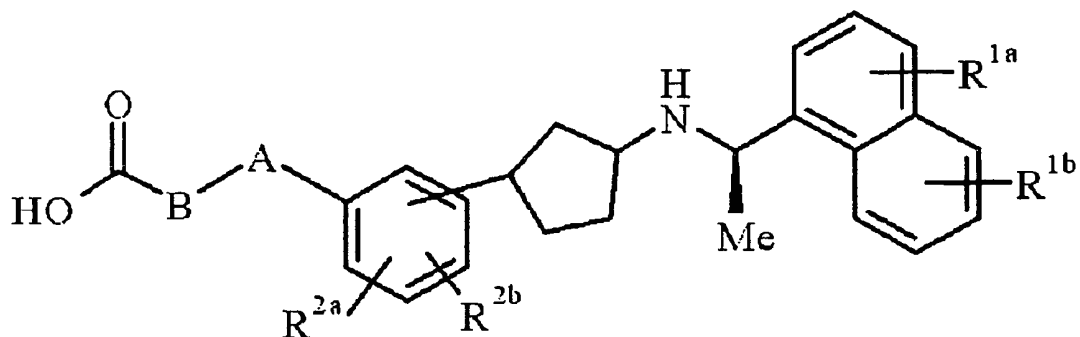
15 6. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que B es un enlace sencillo, un grupo metileno o un grupo propano-2,2-diilo.

7. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Z es un grupo carboxilo.

8. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 representado por

la fórmula general (1-a-2) siguiente:

[producto químico 6]

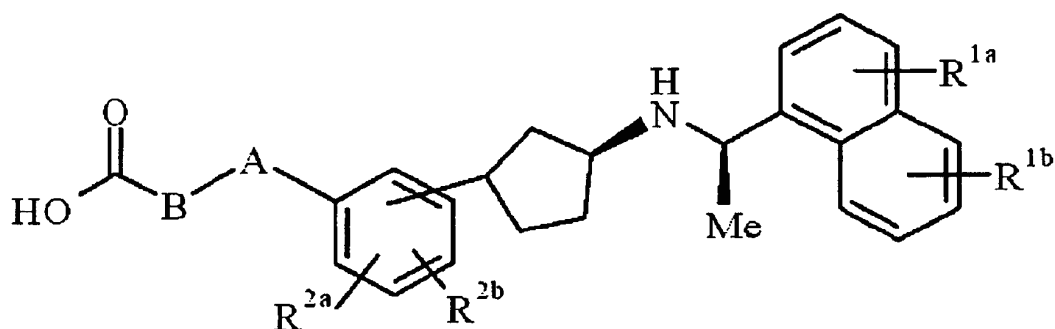


(1-a-2)

5 [en la que, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, A y B representan lo mismo que se define en la reivindicación 1, con la condición de que B no sea un enlace sencillo], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

9. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 representado por la fórmula general (1-a-2a) siguiente:

[producto químico 7]



(1-a-2a)

10 [en la que, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, A y B representa lo mismo que se define en la reivindicación 1, con la condición de que B no es un enlace sencillo], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el grupo fenileno, que es una estructura parcial de la fórmula general (1-a-2a), está en la posición m o p.

15 11. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8 a 10, en el que R^{1a} y R^{1b} son iguales o diferentes uno de otro y son un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo C1-C4.

12. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8 a 10, en el que R^{1a} y R^{1b} son iguales o diferentes uno de otro y son un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno.

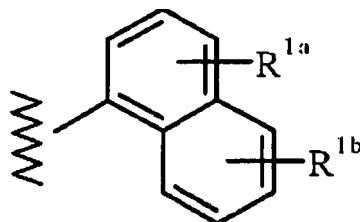
20 13. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8 a 10, en el que R^{1a} es un grupo halógeno y R^{1b} es un átomo de hidrógeno o un grupo halógeno.

14. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8 a 10, en el que R^{1a} es un grupo halógeno y R^{1b} es un átomo de hidrógeno.

15. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8 a 10, en el que R^{1a} es un grupo fluoro y R^{1b} es un átomo de hidrógeno.

16. El compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la estructura parcial:

5 [producto químico 8]



en la fórmula general (1-a-2) o (1-a-2a) es un grupo 4-fluoronaftalen-1-ilo;

10 17. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-16, en el que R^{2a} y R^{2b} son iguales o diferentes uno de otro, y son un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C4, un grupo trifluorometilo o un grupo alcoxi C1-C4.

18. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-16, en el que R^{2a} y R^{2b} son iguales o diferentes uno de otro, y son un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo C1-C4.

15 19. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-18, en el que A es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o un grupo $-NR^3C(=O)-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno).

20. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-18, en el que A es un enlace sencillo o un átomo de oxígeno.

20 21. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-18, en el que A es un grupo $-NR^3-$ o un grupo $-S(O)_n-$ (en el que R^3 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C4 o un grupo acilo C1-C4, y n representa 0, 1 o 2).

22. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 21, en el que B es un grupo alcano C1-C4-diilo.

25 23. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 21, en el que B es un grupo metileno o un grupo propano-2,2-diilo.

24. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 N-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina,
 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido 3-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]propanoico,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 35 ácido 2-metil-2-(4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]propanoico,
 ácido (3-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido 2-metil-2-{3-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]propanoico,
 ácido {2-fluoro-4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,

- ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-2-(5-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(6-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 5 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido {4-[3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopentanamina,
 ácido 3-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]propanoico,
 10 ácido 2-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]-2-metilpropanoico,
 ácido {2-metil-4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 N-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]glicina,
 N-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]glicina,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]tio]acético,
 15 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]tio]acético,
 N-[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina, y
 N-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]-3-[4-(2H-tetrazol-5-ilmetoxi)fenil]ciclopentanamina o una sal
 farmacéuticamente aceptable de los mismos.
25. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del
 grupo que consiste en:
 20 N-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]benzoil]glicina,
 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido 3-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]propanoico,
 25 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido 2-metil-2-{4-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]propanoico,
 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {4-[3-[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4,6-difluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,
 30 ácido {3-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]acético,
 ácido 3-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]propanoico,
 ácido 2-{4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]-2-metilpropanoico, y
 35 ({4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenil]tio]acético ácido o una sal farmacéuticamente
 aceptable de los mismos.
26. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del
 grupo que consiste en:
 ácido {4-[3-[[[(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil]amino]ciclopentil]fenoxi]acético,

ácido {3-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,

ácido {4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}acético,

ácido 3-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}propanoico,

ácido 2-{4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenoxi}-2-metilpropanoico, y

- 5 ácido ({4-[3-{{(1R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil}amino}ciclopentil]fenil}tio)acético o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

27. Un medicamento que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 como principio activo.

- 10 28. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

29. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de hiperparatiroidismo.

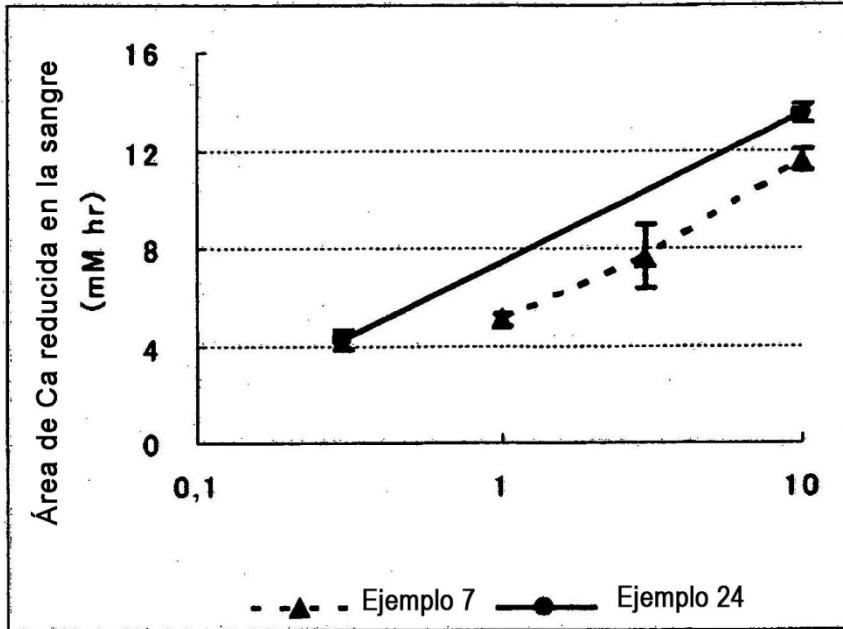
30. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario.

- 15 31. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de hiperparatiroidismo primario.

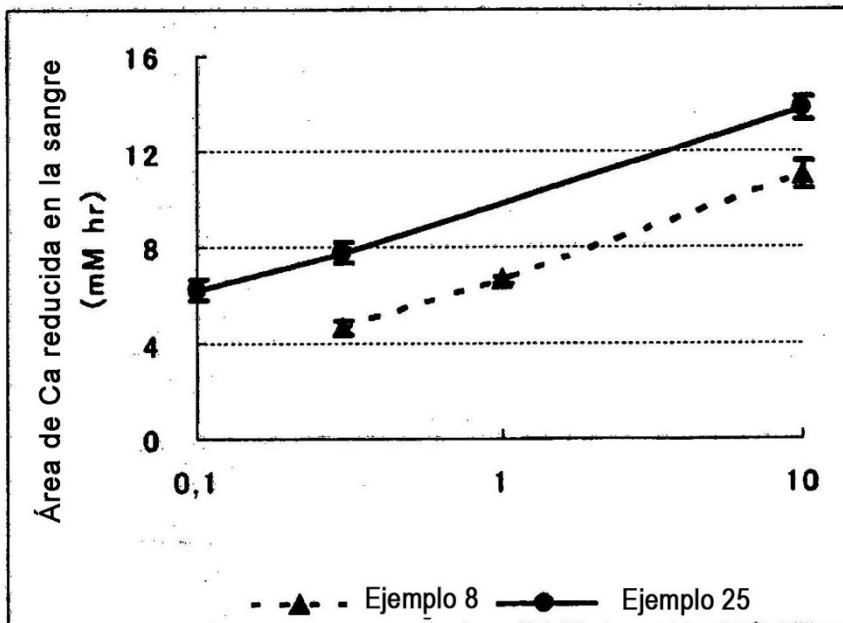
32. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de osteodistrofia renal.

- 20 33. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para su uso en el tratamiento de hipercalcemia.

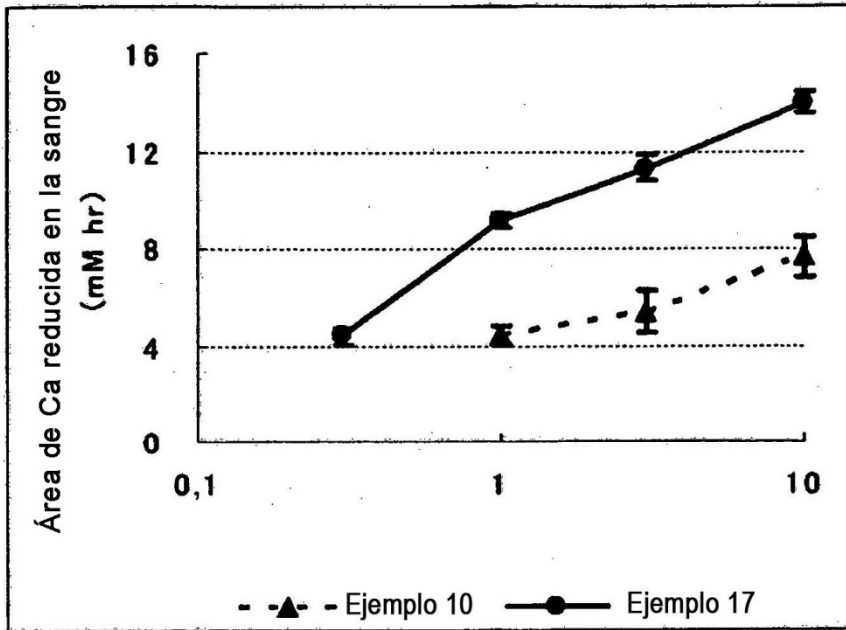
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

