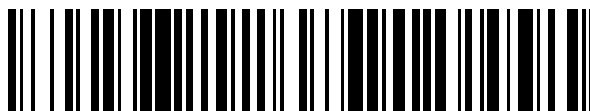


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 391**

51 Int. Cl.:

C07D 207/48 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) **A61K 31/4164** (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01) **A61K 31/40** (2006.01)
C07D 231/22 (2006.01) **A61P 7/00** (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.10.2008 E 08839241 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2212284**

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

30 Prioridad:

15.10.2007 US 998933 P

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

14.07.2014

73 Titular/es:

**AMGEN INC. (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS, CA 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**COULTER, THOMAS S.;
FOTSCH, CHRISTOPHER H.;
GHIRON, CHIARA;
HARRINGTON, PAUL E.;
KELLY, MICHAEL G.;
MILLER, PHILIP;
RISHTON, GILBERT M.;
ST. JEAN, DAVID J., JR. y
SEMIN, DAVID J.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 476 391 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

Agentes moduladores de receptor de calcio

Esta invención se refiere de manera general al campo de la medicina y, más específicamente, a compuestos moduladores de receptor de calcio y a composiciones farmacéuticas que los comprenden.

5 La concentración de ión calcio extracelular está implicada en una variedad de procesos biológicos, tales como coagulación de la sangre, excitabilidad nerviosa y muscular y formación ósea (Cell Calcium 11: 319, 1990). Uno de los elementos clave de esta regulación es el receptor de calcio conocido como el receptor sensor de Ca o CaSR. Los receptores de ión calcio, que están presentes en las membranas de diversas células en el organismo, tales como células paratiroides y renales (Nature 366:574, 1993; J. Bone Miner. Res. 9, sup. 1, s282, 1994; J. Bone
10 Miner. Res. 9, sup. 1, s409, 1994; Endocrinology 136:5202, 1995), son importantes para la regulación de la concentración de ión calcio extracelular. Por ejemplo, la concentración de ión calcio extracelular regula la resorción ósea por los osteoclastos (Bioscience Reports 10:493, 1990), la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) a partir de células paratiroides y la secreción de calcitonina a partir de células C (Cell Calcium 11: 323, 1990). Por tanto, las células paratiroides tienen en su superficie el receptor sensor de calcio (CaSR), que detecta cambios en la
15 concentración de calcio extracelular e inicia la respuesta funcional de esta célula, que es una modulación de la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). La secreción de PTH aumenta la concentración de ión calcio extracelular actuando sobre diversas células, tales como células óseas y renales, y la concentración de ión calcio extracelular inhibe de manera recíproca la secreción de PTH actuando sobre células paratiroides. La relación recíproca entre la concentración de calcio y el nivel de PTH es un mecanismo esencial para el mantenimiento de la
20 homeostasis del calcio.

La clonación del receptor de calcio por Brown en 1993 demostró por consiguiente dos posibles rutas de señalización para este receptor acoplado a proteína G: una ruta mediante la activación de la proteína Gi (sensible a la toxina pertussis) que estimula la fosfolipasa C e inhibe la adenilato ciclasa; la otra ruta mediante la activación de la proteína Gq responsable de movilizar el calcio intracelular. Estas dos rutas de señalización, o bien independientemente una de otra o bien en conjunto, pueden activarse para desencadenar el efecto biológico asociado. En su parte
25 extracelular, el receptor de calcio es un receptor de baja afinidad que se estimula mediante concentraciones milimolares de agonistas, en particular el ión calcio Ca²⁺. Además, este receptor también puede activarse mediante algunos metales divalentes (magnesio) o metales trivalentes (gadolinio, lantano, etc.) o si no mediante compuestos policatiónicos tales como neomicina o espermina.

30 Se han dado a conocer varias clases de compuestos calcimiméticos para regular la concentración de ión calcio extracelular, particularmente para reducir o inhibir la secreción de PTH. Por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.011.068 y 5.981.599 dan a conocer arilalquilaminas que son moléculas activas para el receptor de calcio. Los documentos EP 933354; WO 0021910, WO 96/12697; WO 95/11221; WO 94/18959; WO 93/04373; WO 06/123725, AU 2004202208, Endocrinology 128:3047, 1991; Biochem. Biophys. Res. Commun. 167:807, 1990; J. Bone Miner.
35 Res. 5:581, 1990; y Nemeth *et al.*, "Calcium-binding Proteins in Health and Disease", Academic Press, Inc., págs. 33-35 (1987) dan a conocer diversos agentes que interaccionan con receptores de calcio.

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

40 Oikawa *et al.*, en la patente estadounidense n.º 6.403.832, y la publicación n.º US2002/143212, describen compuestos de arilamina útiles como productos intermedios quirales en la síntesis de derivados de ácido propiónico ópticamente activos. Chassot *et al.*, patente estadounidense n.º 6.436.152, describen compuestos de arilalquilamina útiles como compuestos precursores de tintes para el cabello. Se dan a conocer otros compuestos calcimiméticos en los documentos USP 6.313.146; 6.001.884; las publicaciones PCT WO 01/34562; WO 01/90069; WO 02/059102; WO 02/12181; WO 05/115975; WO 06/117211; WO 06/123725;

45 El documento WO-A-9741090 presenta compuestos que pueden modular una o más actividades de un receptor de ión inorgánico y métodos para tratar enfermedades o trastornos usando tales compuestos. Compuestos preferidos pueden imitar o bloquear el efecto de calcio extracelular en un receptor de calcio de superficie celular.

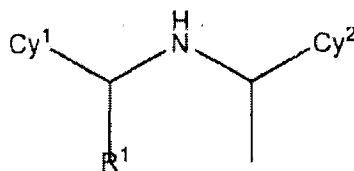
La presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- (1R)-N-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina,
50 (1R)-N-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-(2-naftalenil)etanamina,
(1R)-1-(1-naftil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
(1R)-1-(3-fluorofenil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
(1R)-1-(3-clorofenil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
(1R)-N-({5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)-1-feniletanamina,

- (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-({5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-({5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-N-[(1R)-1-feniletíl]etanamina,
 (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 5 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-{1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]etil}etanamina,
 1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]etanamina,
 1-(1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-N-[(1R)-1-feniletíl]etanamina,
 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 1-[1-(4-bromofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]etanamina,
 10 4-[3-(1-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino)etil]-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]benzoniitrilo,
 1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}-N-[(1R)-1-feniletíl]etanamina,
 (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-(5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il)etil)etanamina,
 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 (1R)-1-fenil-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 15 (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 2-metil-N-[(1R)-1-feniletíl]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}propan-1-amina,
 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-((1R)-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)etil)etanamina,
 N-[(1R)-1-feniletíl]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}propan-1-amina,
 (1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina,
 20 (1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina y
 (1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(2-naftalenil)etanamina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 30 Cy¹ es un anillo insaturado de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, en el que al menos uno de los heteroátomos es N, estando el anillo sustituido con R^a y estando opcionalmente sustituido independientemente con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, amino, -O-alquilo C₁₋₆ y -S(=O)_mR^a;

m es 1 ó 2;

R^a es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales está sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y ciano;

R¹ es H o alquilo C₁₋₃,

5 Cy² es fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, halógeno, ciano, amino y -O-alquilo C₁₋₆.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por homeostasis del calcio anómala.

En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

10 I. Definiciones

“Tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un sujeto que puede estar o ha estado expuesto a la enfermedad o a condiciones que pueden provocar la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad pero aún no experimenta o presenta síntomas de la enfermedad, (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o cualquiera de sus síntomas clínicos, o (3) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o de cualquiera de sus síntomas clínicos.

La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” es la cantidad del compuesto de la invención que logrará el objetivo de prevención del trastorno o mejora en la intensidad del trastorno y la frecuencia de incidencia. La mejora en la intensidad del trastorno incluye la inversión de la enfermedad, así como ralentizar la progresión de la enfermedad.

20 Tal como se usa en el presente documento, “receptor sensor de calcio” o “CaSR” se refiere al receptor acoplado a proteína G que responde a cambios en los niveles de calcio y/o magnesio extracelular. La activación del CaSR produce aumentos rápidos, transitorios, en la concentración de calcio citosólico movilizándolo desde reservas intracelulares sensibles a taptigargina y aumentando el flujo de entrada de calcio a través de canales de calcio no sensibles al voltaje en la membrana celular (Brown *et al.*, Nature 366: 575-580, 1993; Yamaguchi *et al.*, Adv Pharmacol 47: 209-253, 2000).

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

30 El término “alquilo” en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique lo contrario, un hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada o cíclico, que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C₁-C₈ significa de uno a ocho carbonos). Por ejemplo, se pretende que alquilo (C₁-C₈) incluya metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilmetilo y neohexilo.

35 El término “alcoxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, un grupo alcoxilo incluye -O-metilo, -O-etilo, -O-propilo, -O-isopropilo, -O-butilo, -O-sec-butilo, -O-terc-butilo, -O-pentilo, -O-isopentilo, -O-neopentilo, -O-hexilo, -O-isohexilo y -O-neohexilo. El término “alcoxialquilo” se refiere a un grupo alcoxilo añadido a un radical alquilo. El término “ariloxilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo -O-arilo. El término “alcoxiarilo” se refiere a un grupo alcoxilo unido a un radical arilo.

El término “amino” se refiere a una funcionalidad química -NR'R”, en la que R' y R' son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo.

40 El término “halo” o “halógeno” tal como se usa en el presente documento se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

45 El término “haloalquilo”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por un átomo de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y (2m'+1) átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo).

50 El compuesto de fórmula I también puede existir en diversas formas isoméricas, incluyendo isómeros configuracionales, geométricos o conformacionales, así como existir en diversas formas tautoméricas, particularmente aquellas que se diferencian en el punto de unión de un átomo de hidrógeno. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término “isómero” abarque todas las formas isoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo formas tautoméricas del compuesto.

Determinados compuestos de fórmula I pueden tener centros asimétricos y por tanto existir en diferentes formas

enantioméricas y diastereoméricas. Un compuesto de la invención puede estar en forma de un isómero óptico o un diastereómero. Por consiguiente, la invención abarca moduladores de receptor sensor de calcio y sus usos tal como se describen en el presente documento en forma de sus isómeros ópticos y mezclas de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Los isómeros ópticos de los moduladores de receptor sensor de calcio pueden obtenerse mediante técnicas conocidas tales como síntesis asimétrica, cromatografía quiral, tecnología de lecho móvil simulado o mediante separación química de estereoisómeros empleando agentes de resolución ópticamente activos.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de los otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Se pretende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluya sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos tales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato, y sales de ácidos orgánicos tales como ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) *J. Pharm. Sci.* 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten convertir los compuestos en sales de adición o bien de base o bien de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la invención.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que queden abarcadas dentro del alcance de la invención. Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y se pretende que queden dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, agentes terapéuticos contra el cáncer, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, queden abarcadas dentro del alcance de la invención.

Debe observarse que si hay discrepancias entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada prevalece. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no está indicada, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

II. Compuestos que modulan el receptor sensor de calcio y composiciones farmacéuticas que los comprenden, administración y dosificación

Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto calcimimético" o "agente calcimimético" se refiere a un compuesto que se une a receptores sensores de calcio e induce un cambio conformacional que reduce el umbral para la activación de receptor sensor de calcio por el ligando endógeno Ca^{2+} . Estos compuestos calcimiméticos también pueden considerarse como moduladores alostéricos de los receptores de calcio.

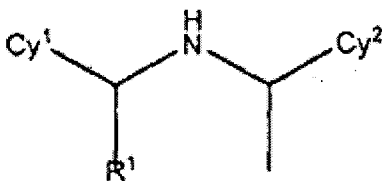
5 En un aspecto, un agente calcimimético puede tener una o más de las siguientes actividades: provoca un aumento transitorio del calcio interno, que tiene una duración de menos de 30 segundos (por ejemplo, movilizándolo desde el calcio interno); provoca un aumento rápido de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ que se produce en el plazo de treinta segundos; provoca un aumento sostenido (durante más de treinta segundos) de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ (por ejemplo, provocando un flujo de entrada de calcio externo); provoca un aumento de los niveles de 1,4,5-trifosfato de inositol o diacilglicerol, habitualmente en el plazo de menos de 60 segundos; e inhibe la formación de AMP cíclico estimulada por dopamina o isoproterenol. En un aspecto, el aumento transitorio de $[\text{Ca}^{2+}]_i$ puede suprimirse mediante un tratamiento previo de la célula durante diez minutos con fluoruro de sodio 10 mM o con un inhibidor de fosfolipasa C, o se disminuye el aumento transitorio mediante un breve tratamiento previo (no más de diez minutos) de la célula con un activador de proteína cinasa C, por ejemplo, miristato-acetato de forbol (PMA), mezereína o (-) indolactama V.

15 Aunque se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos interaccionando con el receptor sensor de calcio (CaSR), el mecanismo de acción mediante el cual actúan los compuestos no es una realización limitativa de la invención. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden interaccionar con receptores sensores de calcio distintos de CaSR.

20 Los compuestos contemplados por la invención incluyen los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto calcimimético se elige de los compuestos según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En un aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



I

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 3.

En un aspecto, Cy^2 puede ser fenilo opcionalmente sustituido. En un aspecto, el fenilo puede no estar sustituido. En otro aspecto, el fenilo puede estar sustituido con halógeno. En un aspecto adicional, el fenilo puede estar sustituido con alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4} .

En otro aspecto, Cy^2 puede ser naftilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, el naftilo puede no estar sustituido.

30 En un aspecto, R^1 puede ser H. En otro aspecto, R^1 puede ser alquilo C_{1-3} .

En otro aspecto, Cy^1 puede ser imidazolilo, sustituido y opcionalmente sustituido según la reivindicación 3. En otro aspecto, Cy^1 puede ser pirrolilo, sustituido y opcionalmente sustituido según la reivindicación 3. En otro aspecto, Cy^1 puede ser tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido y opcionalmente sustituido según la reivindicación 3.

35 A. Preparación de compuestos

Los métodos A-E a continuación proporcionan métodos de síntesis a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de la presente invención. Un experto en la técnica entenderá que también son útiles métodos adicionales. En otras palabras, los compuestos de la invención pueden prepararse usando síntesis orgánica usando materiales de partida, reactivos y reacciones bien conocidos en la técnica.

40 Determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un procedimiento general expuesto en el esquema 1.



Esquema 1

Método A: A una disolución de amina A2 en benceno seco se le añadió aldehído ($R^1 = H$) o cetona ($R^1 =$ alquilo) A1, sulfato de magnesio anhidro y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico. Se agitó la mezcla y se calentó hasta que la formación de imina fue completa. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se concentró y se disolvió en etanol anhidro. Se enfrió la disolución en etanol hasta 0°C y se añadió lentamente borohidruro de sodio. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que la reacción fue completa. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (1 x). Se secó la fase orgánica y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice o cristalización de la sal de HCl en una disolución de EtOAc y hexanos dio la amina I.

Método B: A una disolución de aldehído ($R^1 = H$) o cetona ($R^1 =$ alquilo) A1 en MeOH se le añadió una disolución de amina A2 en MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que la formación de imina fue completa. Se añadió borohidruro soportado en Amberlite IRA-400 y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que la reacción fue completa. Se añadieron DCM y resina de aldehído de Wang (4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separó la resina por filtración y se lavó con THF (3 x 0,5 ml). Se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar la amina I.

Método C: Se disolvió el aldehído ($R^1 = H$) o la cetona ($R^1 =$ alquilo) A1 en 1,2-dicloroetano y se añadió la amina A2, seguido por ácido acético y finalmente triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla durante la noche o hasta completarse mediante CCF; tras completarse la reacción, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con NaHCO_3 saturado, después con salmuera saturada y finalmente se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporaron los disolventes a presión reducida para proporcionar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (habitualmente hexano/AcOEt 7/3 o DCM/MeOH 95/5). Entonces se trató el aceite de base libre con 1,5-2,5 equivalentes de HCl 1 N en dietil éter y se evaporaron los disolventes a presión reducida para proporcionar la sal de mono o bis-HCl del producto I.

Método D: A una disolución de aldehído ($R^1 = H$) o cetona ($R^1 =$ alquilo) A1 y amina A2 en THF se le añadió isopropóxido de titanio o tetracloruro de titanio. Se agitó la reacción hasta que la formación de imina fue completa, se enfrió hasta -78°C y se añadió una disolución de NaBH_4 en MeOH. Tras agitar a -78°C durante 1 h, se extinguió la mezcla de reacción con NH_4OH concentrado y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para dar la amina I.

Determinados compuestos de la invención pueden prepararse convenientemente mediante un procedimiento general expuesto en el esquema 2.



Esquema 2

Método E: A un cloruro ($X = \text{Cl}$) A3 se le añadió una disolución de amina A2 en THF/ H_2O 1:1. Se añadió carbonato soportado en Ambersep 900 u otra base y se agitó la mezcla de reacción a 55°C . Se añadió DCM seguido por resina de aldehído de Wang (4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero) y se agitó la mezcla durante 5 h a 55°C y a temperatura ambiente durante 2 d. Se separaron las resinas por filtración y se lavaron con MeOH (3 x 0,5 ml). Se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar la amina I.

Con respecto a las estructuras moleculares expuestas en los métodos A-E anteriores, un experto en la técnica apreciará fácilmente que pueden usarse precursores y productos intermedios que tienen grupos arilo distintos de $\text{Cy}^2 =$ fenilo, por ejemplo naftilo, para poner en práctica los métodos de síntesis.

B. Composiciones farmacéuticas y administración

Pueden usarse compuestos útiles en la presente invención en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato,

5 aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato. Cuando los compuestos de la invención incluyen una función ácida tal como un grupo carboxilo, entonces los expertos en la técnica conocen bien sales farmacéuticamente aceptables adecuadas para el grupo carboxilo e incluyen, por ejemplo, cationes alcalino, alcalinotérreo, amonio y amonio cuaternario. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables", véase anteriormente y Berge *et al.* J. Pharm. Sci. 66: 1, 1977. En determinadas realizaciones de la invención pueden usarse sales de clorhidrato y sales de ácido metanosulfónico.

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

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

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

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

40 La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo para receptor de calcio en las composiciones útiles en la invención pueden oscilar entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 180 mg, por ejemplo desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 180 mg o desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg del compuesto calcimimético por sujeto. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto activo para receptor de calcio en la composición puede elegirse de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 1 mg, 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto activo para receptor de calcio a un sujeto solo, el compuesto administrado estará normalmente presente como principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, una composición farmacéutica de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto calcimimético, o una cantidad de dosificación eficaz de al menos un compuesto calcimimético.

50 Tal como se usa en el presente documento, una "cantidad de dosificación eficaz" es una cantidad que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto activo para receptor de calcio cuando se proporciona como una única dosis, en múltiples dosis o como una dosis parcial. Por tanto, una cantidad de dosificación eficaz del compuesto activo para receptor de calcio de la invención incluye una cantidad inferior, igual o superior a una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos y cápsulas, para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o alternativamente, una composición farmacéutica de múltiples dosis, tal como polvos y líquidos, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto calcimimético administrando una porción de la composición.

Alternativamente, una composición farmacéutica en la que se requieren dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos y cápsulas, para administrar una cantidad eficaz del compuesto activo para receptor de calcio

5 puede administrarse en menos de una cantidad eficaz durante uno o más periodos de tiempo (por ejemplo, una administración una vez al día y una administración dos veces al día), por ejemplo para determinar la dosis eficaz para un sujeto individual, para desensibilizar a un sujeto individual frente a posibles efectos secundarios y/o para permitir un reajuste o agotamiento de la dosificación eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos administrados a un sujeto individual.

10 La cantidad de dosificación eficaz de la composición farmacéutica útil en la invención puede oscilar entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 360 mg de una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo aproximadamente 5 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 360 mg de una forma farmacéutica unitaria.

III. Usos terapéuticos de los compuestos de la invención

15 Por tanto, pueden usarse compuestos y composiciones de la presente solicitud que actúan sobre receptores de calcio, en un aspecto, para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos asociados con comportamiento fisiológico anómalo de receptores de calcio tales como receptores de calcio de membrana que pueden unirse a calcio extracelular.

20 Un paciente que necesita el tratamiento, tal como se usa en el presente documento, es un ser humano que tiene una enfermedad o trastorno caracterizado por uno o más de los siguientes: (1) homeostasis del ión calcio anómala, (b) un nivel anómalo de un mensajero cuya producción o secreción se ve afectada por la actividad de receptor sensor de calcio (CaSR), o (3) un nivel anómalo de actividad de un mensajero cuya función se ve afectada por la actividad de receptor sensor de calcio. En un aspecto, el paciente tiene una enfermedad o trastorno caracterizado por un nivel anómalo de uno o más componentes regulados por receptor sensor de calcio y el compuesto es activo sobre un CaSR de una célula incluyendo célula paratiroidea, osteoclasto óseo, célula renal yuxtaglomerular, célula mesangial renal, célula renal glomerular, célula renal de túbulos proximales, célula renal de túbulos distales, célula de la rama ascendente gruesa del asa de Henle y/o conducto colector, célula parafolicular en la tiroides (célula C), célula intestinal, plaqueta, célula de músculo liso vascular, célula del tracto GI, célula de la hipófisis o célula del hipotálamo.

30 Las enfermedades caracterizadas por homeostasis del calcio anómala incluyen hiperparatiroidismo (tal como se describe, por ejemplo, en libros de texto de medicina convencionales, tales como "Harrison's Principles of Internal Medicine"). Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden usarse, en particular, para participar en una reducción de los niveles en suero de la hormona paratiroidea conocida como PTH: por tanto, estos productos pueden ser útiles, en un aspecto, para el tratamiento de enfermedades tales como hiperparatiroidismo. De manera similar, pueden tratarse anomalías de la homeostasis del calcio, tales como hipercalcemia, con estos compuestos. Además, los compuestos de la invención pueden tratar hiperplasia y adenoma paratiroideo. En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden tener propiedades que les permiten reducir la resorción ósea que depende directamente de la fluctuación de los niveles de PTH circulantes: estos productos pueden ser útiles, en particular, para el tratamiento de enfermedades tales como osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget y la reconstrucción de fracturas. También pueden usarse en el tratamiento y la profilaxis de poliartritis y osteoartritis.

40 La presente memoria descriptiva da a conocer un método de inhibición, disminución o prevención de la calcificación vascular en un individuo. El método comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto calcimimético de la invención. En un aspecto, la administración del compuesto de la invención retrasa o invierte la formación, el crecimiento o la deposición de depósitos de cristales de hidroxapatita en la matriz extracelular. En otro aspecto de la invención, la administración del compuesto de la invención previene la formación, el crecimiento o la deposición de depósitos de cristales de hidroxapatita en la matriz extracelular.

45 En un aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse para prevenir o tratar la calcificación aterosclerótica y la calcificación de la media y otros estados caracterizados por calcificación vascular. En un aspecto, la calcificación vascular puede estar asociada con insuficiencia renal crónica o enfermedad renal en estadio terminal. En otro aspecto, la calcificación vascular puede estar asociada con un estado previo o posterior a la diálisis o uremia. En un aspecto adicional, la calcificación vascular puede estar asociada con diabetes mellitus I o II. En aún otro aspecto, la calcificación vascular puede estar asociada con un trastorno cardiovascular.

50 En un aspecto, la administración de una cantidad eficaz de los compuestos de la invención puede reducir la PTH en suero sin provocar calcificación aórtica. En otro aspecto, la administración de los compuestos de la invención puede reducir el nivel de creatinina en suero o puede prevenir el aumento del nivel de creatinina en suero. En otro aspecto, la administración de los compuestos de la invención puede atenuar la hiperplasia de paratiroides (PT).

55 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con otros fármacos para tratar la calcificación vascular, tales como esteroides de vitamina D y/o RENAGEL®. Los esteroides de vitamina D pueden incluir calcitriol, alfalcidol, doxercalciferol, maxacalcitol o paricalcitol. En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse antes o después de la administración de esteroides de vitamina D. En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con esteroides de vitamina D. Los compuestos

para su uso de la invención pueden atenuar el efecto mineralizante de calcitriol sobre el tejido vascular. El compuesto para su uso puede invertir el efecto de calcitriol de aumentar los niveles en suero de calcio, fósforo y producto Ca x P previniendo o inhibiendo así la calcificación vascular. En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse para estabilizar o disminuir los niveles de creatinina en suero. En un aspecto, además del aumento del nivel de creatinina debido a una enfermedad, un aumento adicional del nivel de creatinina puede deberse al tratamiento con esteroides de vitamina D tales como calcitriol. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos. En un aspecto, los métodos de la invención pueden ponerse en práctica junto con diálisis.

En un aspecto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar trastornos de motilidades intestinales anómalas tales como diarrea. El compuesto para su uso de la invención comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula I.

Tal como se usa en el presente documento, el término "diarrea" se refiere a un estado de tres o más deposiciones no formadas en un periodo de 24 horas con un volumen de más de 200 g al día. En un aspecto, la diarrea puede ser osmótica, es decir, que resulta si la presión osmótica del contenido intestinal es superior a la del suero. Este estado puede resultar de una malabsorción de grasa (por ejemplo, en enfermedad celíaca) o de lactosa (por ejemplo, en deficiencia de lactasa intestinal) o puede ocurrir debido al uso de determinados laxantes (por ejemplo, lactulosa, hidróxido de magnesio) o edulcorantes artificiales (por ejemplo, sorbitol, manitol). En otro aspecto, la diarrea puede ser secretora, es decir, que se produce cuando hay una secreción neta de agua en el lumen. Esto puede ocurrir con toxinas bacterianas (tales como las producidas, por ejemplo, por *E. coli* y *Vibrio cholerae*) o con hormonas, tales como polipéptido intestinal vasoactivo, que se produce por tumores de células del islote poco frecuentes (cólera pancreática). Las diarreas tanto osmóticas como secretoras resultan de anomalías en el intestino delgado de tal manera que el flujo de agua a través del área ileocecal supera la capacidad de absorción del colon.

En un aspecto adicional, la diarrea puede ser diarrea exudativa, es decir, resultante del daño directo a la mucosa del intestino delgado o grueso. Este tipo de diarrea puede provocarse por estados infecciosos o inflamatorios del aparato digestivo. En un aspecto, la diarrea exudativa puede estar asociada con quimioterapia, tratamiento por radiación, inflamación o lesión por traumatismo tóxico. En otro aspecto, la diarrea exudativa puede estar asociada con una cirugía gastrointestinal o abdominal.

En otro aspecto, la diarrea puede deberse a la aceleración del tránsito intestinal (diarrea de tránsito rápido). Tal estado puede producirse porque el flujo rápido a través altera la capacidad del aparato digestivo de absorber agua.

En un aspecto, la invención proporciona los compuestos y las composiciones para tratar trastornos de secreción/absorción de fluido gástrico anómalas junto con el tratamiento de causas subyacentes, por ejemplo, de diarrea o con otros métodos de tratamiento. En un aspecto, pueden administrarse agentes calcimiméticos a un sujeto antes de, después de o simultáneamente con una terapia de rehidratación oral. Por ejemplo, la terapia de rehidratación oral puede contener los siguientes componentes: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, citrato y glucosa. En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse a un sujeto antes de, después de o simultáneamente con un agente antimotilidad, tal como loperamida (Imodium), difenoxilato o subsalicilato de bismol (Pepto-Bismol). En otro aspecto, pueden administrarse agentes calcimiméticos con antibióticos (por ejemplo, trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim DS), ciprofloxacino (Cipro), norfloxacino (Noroxin), ofloxacino (Floxin), doxiciclina (Vibramycin), eritromicina). En un aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con calcio o poliaminas tales como metabolitos de espermina, espermidina, putrescina y ornitina o aminoácidos tales como L-triptófano, L-fenilalanina. En otro aspecto, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con sodio y glucosa. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse junto con tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para modular la secreción y absorción de fluido intestinal. En un aspecto, el fin puede ser aumentar la absorción de fluido y/o disminuir la secreción de fluido en un sujeto y por tanto los métodos pueden comprender administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de modulación de la absorción o secreción de un fármaco, veneno o nutriente en el tracto intestinal de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con un portador farmacéuticamente aceptable al sujeto. La memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento de una malasimilación o una malabsorción de un sujeto, que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I junto con un portador farmacéuticamente aceptable al sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, el término "malasimilación" abarca procesos alterados de digestiones de alimentos y absorción que se produce de una de dos maneras (1) mediante trastornos intraluminales (mala digestión de alimentos) y (2) mediante trastornos intraparietales (malabsorción de alimentos).

También pueden ponerse en práctica métodos que comprenden administrar una composición farmacéutica de la invención para tratar la malnutrición en un sujeto. Por ejemplo, un sujeto puede estar malnutrido si el sujeto tiene

una delgadez extrema (el peso para la altura es inferior al 80% de lo normal), sobrepeso extremo (el peso para la altura es superior al 120% de lo normal), si el sujeto perdió involuntariamente el 10% o más del peso corporal, se somete a una cirugía en el tracto gastrointestinal, experimentó pérdida de nutrientes (por ejemplo, por diarrea, diálisis, vómitos), tiene necesidades metabólicas aumentadas (por ejemplo, debido a embarazo, lactancia, aumento de la actividad física, fiebre, lesión), es alcohólico o usuario de fármacos de larga duración (antibióticos, antidepresivos, diuréticos), tiene estados médicos que interfieren con la ingesta, absorción, metabolismo o utilización de nutrientes, tiene una mala dentadura (particularmente en los sujetos ancianos) o tiene úlceras en la boca debido a herpes, VIH o quimioterapia. En otro aspecto, el sujeto puede estar malnutrido debido a factores de riesgo de la dieta (por ejemplo, pérdida de apetito, ingesta de nutrientes o alimentos inadecuada, falta de variedad de alimentos, dieta relámpago, dietas para perder peso, fibras inadecuadas, exceso de grasa, sodio, azúcar, exceso de alcohol, comer demasiado pocas frutas, vegetales) o debido a factores de riesgo sociales (por ejemplo, enfermedad crónica, pobreza, dinero insuficiente para comprar alimentos, bajo estado socioeconómico, inmovilidad o incapacidad para comprar, almacenar o cocinar alimentos, aislamiento social, comer solo casi todas las veces, drogadicción, estados que limitan la capacidad del sujeto para comer). Además, los métodos pueden ponerse en práctica cuando un sujeto tiene acceso limitado a nutrientes tal como durante supervivencia tras desastres naturales, supervivencia en el mar, naufragio y vivir en alta mar o viajes espaciales.

En un aspecto, las enfermedades o los trastornos por podocitos tratados por compuestos para su uso de la presente invención surgen de las perturbaciones en una o más funciones de los podocitos. Estas funciones de podocitos incluyen: (i) una barrera de tamaño a proteínas; (ii) barrera de carga a proteínas; (iii) mantenimiento de la forma del asa capilar; (iv) contrarrestar la presión intraglomerular; (v) síntesis y mantenimiento de la membrana basal glomerular (GBM); (iv) producción y secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) requerido para la integridad de las células endoteliales glomerulares (GEN).

Tales trastornos o enfermedades incluyen pérdida de podocitos (podocitopenia), mutación de podocitos, un aumento del ancho del pedículo o una disminución de la longitud de hendidura. En un aspecto, la enfermedad o el trastorno relacionado con podocitos puede ser una anulación o disminución de la densidad de podocitos. En un aspecto, la disminución de la densidad de podocitos puede deberse a una disminución del número de podocitos, por ejemplo, debido a apoptosis, desprendimiento, falta de proliferación, daño del ADN o hipertrofia.

En un aspecto, la enfermedad o el trastorno relacionado con podocitos puede deberse a una lesión de podocitos. En un aspecto, la lesión de podocitos puede deberse a tensiones mecánicas tales como alta tensión arterial, hipertensión o isquemia, falta de suministro de oxígeno, una sustancia tóxica, un trastorno endocrinológico, una infección, un agente de contrastes, un traumatismo mecánico, un agente citotóxico (cis-platino, adriamicina, puromicina), inhibidores de calcineurina, una inflamación (por ejemplo, debido a una infección, un traumatismo, anoxia, obstrucción o isquemia), radiación, una infección (por ejemplo, bacteriana, fúngica o viral), una disfunción del sistema inmunitario (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad sistémica o nefropatía de IgA), un trastorno genético, un medicamento (por ejemplo, agente antibacteriano, agente antiviral, agente antifúngico, agente inmunosupresor, agente antiinflamatorio, analgésico o agente anticancerígeno), una insuficiencia orgánica, un trasplante de órgano o uropatía. En un aspecto, la isquemia puede ser anemia falciforme, trombosis, trasplante, obstrucción, choque o pérdida de sangre. En un aspecto, los trastornos genéticos pueden incluir síndrome nefrítico congénito de tipo finlandés, nefropatía membranosa fetal o mutaciones en proteínas específicas de podocitos, tales como α -actina 4, podocina y TRPC6.

En un aspecto, la enfermedad o el trastorno relacionado con podocitos puede ser una expresión o función anómala de proteínas de diafragma de hendidura tales como podocina, nefrina, CD2AP, proteínas de membrana celular tales como TRPC6 y proteínas implicadas en la organización del citoesqueleto tales como sinaptopodina, proteínas de unión a actina, familias de LamB y colágenos. En otro aspecto, la enfermedad o el trastorno relacionado con podocitos puede estar relacionado con una alteración de la GBM, con una alteración de la función de células mesangiales y con la deposición de complejos antígeno-anticuerpo y anticuerpos anti-podocitos.

En un aspecto, la enfermedad o el trastorno relacionado con podocitos puede ser proteinuria, tal como microalbuminuria o macroalbuminuria. En otro aspecto, la enfermedad o el trastorno relacionado con podocitos puede ser atrofia tubular.

La presente memoria descriptiva da a conocer un método de tratamiento o prevención de enfermedad inflamatoria del intestino usando los compuestos de la invención. La enfermedad inflamatoria del intestino, o EII, tal como se usa en el presente documento, es una enfermedad caracterizada por inflamación o formación de úlceras en el intestino delgado y/o grueso con síntomas que recurren de manera crónica de dolor abdominal y alteración en hábitos intestinales. La EII se ha clasificado en las categorías amplias de enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC). En un aspecto, la memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar la UC usando compuestos calcimiméticos y composiciones. En otro aspecto, los métodos pueden usarse para el tratamiento de la CD usando compuestos calcimiméticos y composiciones.

En un aspecto, los métodos dados a conocer en la presente memoria descriptiva dan como resultado la prevención de la aparición o el alivio de uno o más signos o síntomas de UC o CD. La tabla 1 resume adicionalmente los marcadores inflamatorios de la fisiopatología de EII y los signos/síntomas comúnmente encontrados en la colitis

ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Tabla 1

Signo/Síntoma	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Zona del tracto intestinal afectada	Cualquier parte del revestimiento interior del colon, continuo sin parches de tejido normal	Lo más común en el íleo inferior, pero puede brotar en cualquier parte, incluyendo el colon, parches de tejido normal entre zonas afectadas; puede afectar a toda la pared intestinal
Diarrea	Normalmente cuatro episodios al día	Normalmente cuatro episodios al día
Calambres / dolor abdominal	Dolor leve con la exploración, calambres en la zona inferior del abdomen	Dolor de moderado a intenso con la exploración en el cuadrante inferior derecho
Sangre en las heces	Presente; la cantidad depende de la intensidad de la enfermedad	Puede estar presente: la cantidad depende de la intensidad de la enfermedad
Fatiga	Resultado de exceso de pérdida de sangre y anemia	Resultado de exceso de pérdida de sangre, anemia y mala absorción de nutrientes
Fiebre	De grado bajo en casos intensos	De grado bajo en casos intensos
Exploración física	La exploración rectal puede mostrar irritación perianal, fisuras, hemorroides, fistulas y abscesos	Irritación peritoneal, masa abdominal o en la pelvis
Pérdida de peso / anorexia	Pérdida de peso en casos más intensos	Pérdida de peso y anorexia comunes debido a una mala digestión y absorción intestinal
Apetito	Con frecuencia disminuido durante periodos de empeoramiento de la enfermedad	Con frecuencia disminuido durante periodos de empeoramiento de la enfermedad
Riesgo de cáncer de colon	Aumentado	Aumentado

En un aspecto, la presente memoria descriptiva da a conocer un método de tratamiento o prevención de síndrome del intestino irritable. El síndrome del intestino irritable, o SII, tal como se usa en el presente documento, es un trastorno gastrointestinal caracterizado por hábitos intestinales alterados y dolor abdominal, normalmente en ausencia de anomalías estructurales detectables o causa bioquímica. Pueden usarse los criterios de Roma II para diagnosticar el SII y descartar otros trastornos. Los criterios incluyen al menos 3 meses de los siguientes síntomas recurrentes continuos: dolor abdominal o malestar que se alivia mediante la defecación o está asociado con un cambio en la frecuencia o constancia de las deposiciones y defecación alterada que implica dos o más de las siguientes características al menos durante el 25% del tiempo: frecuencia de deposiciones alterada, forma de heces alterada (por ejemplo, grumosa o dura o blanda o líquida), paso de heces alterado (por ejemplo, con esfuerzo, tenesmo o sensación de evacuación incompleta), paso de mucosa, hinchamiento o sensación de distensión abdominal. La intensidad y locación del dolor abdominal en el SII puede ser altamente variable, incluso dentro de un paciente individual: está localizado en el hipogastrio en el 25%, en el lado derecho en el 20%, en el lado izquierdo en el 20% y en el epigastrio en el 10% de los pacientes. El dolor puede ser generalmente cólico o continuo, aunque también son comunes dolores agudos, sordo, similares a gases o indefinido. En un aspecto, los pacientes con SII pueden presentarse con estreñimiento (SII-E, SII con estreñimiento predominante), diarrea (SII-D, SII con diarrea predominante) o estreñimiento alternado con diarrea (SII-A, SII de síntomas mixtos o "alternadores"). Puede requerirse un periodo largo de esfuerzo para la evaluación fecal en pacientes tanto con estreñimiento como con diarrea predominantes. El estreñimiento puede persistir durante de semanas a meses, interrumpido por breves periodos de diarrea. Las sensaciones de evacuación fecal incompleta pueden conducir a intentos de defecación diarios. En pacientes con SII-D, las heces son característicamente blandas y frecuentes pero con un volumen diario normal. Se ha notificado descarga de mucosa en hasta el 50% de los pacientes con SII. Los síntomas en la parte superior del aparato digestivo son comunes en el SII, notificando del 25% al 50% de los pacientes ardor de estómago, saciedad temprana, náuseas y vómitos, hasta el 87% observan dispepsia intermitente. Agreus L. *et al.* (1995) *Gastroenterology* 109: 671. Las quejas extraintestinales en pacientes con SII incluyen dolor de pelvis crónico, fibromialgia, disfunciones genitourinarias, tales como dismenorrea, dispareunia, impotencia, frecuencia urinaria, nocturia y una sensación de vaciado de vejiga incompleto. Se notifica función sexual alterada en el 83% de los pacientes con SII. Los pacientes con trastornos funcionales del intestino tienen mayores incidencias de hipertensión, cefaleas, enfermedad de úlceras pépticas, exantemas que la población general y notifican con mayor frecuencia fatiga, pérdida de concentración, insomnio, palpitaciones y sabores desagradables en la boca.

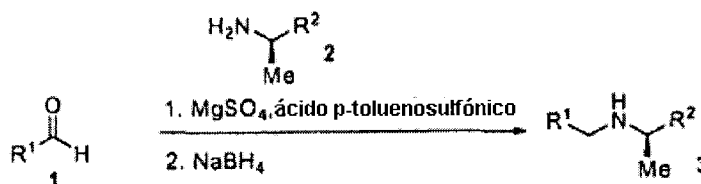
Aunque la patogénesis de SII se entiende poco, se ha propuesto que una actividad motora y sensorial del aparato digestivo anómala, disfunción de neuronas centrales, alteraciones psicológicas, estrés y factores luminales desempeñan un papel. Se ha asociado el SII con anomalías de motilidad del colon y del intestino delgado, así como con anomalías motoras en otros sitios de músculo liso. Las anomalías sensoriales viscerales, que pueden ser responsables de sensaciones de dolor, gas o hinchamiento en SII, han sido un foco principal de investigación. La percepción de síntomas abdominales está mediada por rutas neurales aferentes que se activan mediante estímulos

viscerales que actúan sobre quimiorreceptores, mecanorreceptores y receptores en el mesenterio que pueden desempeñar un papel en la estimulación dolorosa del aparato digestivo. La información de estos receptores activados se transporta en nervios aferentes espinales y por tanto se transmite al cerebro en el que se produce la percepción consciente. Se postula que el SII da como resultado la sensibilización de rutas aferentes de tal manera que estímulos fisiológicos normales en el aparato digestivo no percibidos por individuos sanos producen dolor en el paciente con SII. Se desconoce el acontecimiento de sensibilización responsable de la inducción de síntomas en SII. La asociación clínica de trastornos emocionales y estrés con el empeoramiento de los síntomas y la respuesta terapéutica a terapias que actúan sobre sitios corticales cerebrales sugiere fuertemente el papel de factores del sistema nervioso central en la patogénesis del SII. Sin embargo, no queda claro si el SII representa una alteración primaria del aparato digestivo con entrada inapropiada del sistema nervioso central o un trastorno del sistema nervioso central con cambios dirigidos centralmente en la actividad motora y sensorial del aparato digestivo. Además, tanto el estrés mental como la administración del inhibidor de colinesterasa neostigmina provocan aumentos en la motilidad del colon y cambios en las formas de onda electroencefalográficas que están exageradas en pacientes con SII en comparación con voluntarios sanos, lo que sugiere que tanto el aparato digestivo como el cerebro son hipersensibles en SII. Investigaciones de los efectos del estrés refuerzan la importancia del eje cerebro-aparato digestivo en la regulación de actividades del colon. Se ha notificado una relación fuertemente positiva entre el estrés diario y los síntomas diarios en mujeres con SII. Levy R. *et al.* (1997) *J. Behav. Med.* 20: 177.

La presente invención, descrita por tanto de manera general, se entenderá más fácilmente mediante referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración. Pueden sintetizarse compuestos de la invención a partir de moléculas de partida sencillas y materiales comercialmente disponibles tal como se ilustra en los ejemplos. Diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en el presente documento, resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Para ello, debe indicarse que pueden omitirse uno o más átomos de hidrógeno o grupos metilo de las estructuras dibujadas de una manera que concuerda con la notación abreviada aceptada de tales compuestos orgánicos y que un experto en la técnica de química orgánica apreciará fácilmente su presencia. La estructura de los compuestos preparados se verifica mediante datos de espectros de masas. Para algunos compuestos, se notifican iones que tienen una masa superior a M+H. Estos iones representan generalmente dímeros o trímeros del compuesto sintetizado y en algunos casos representan aductos de trifluoroacetato generados a partir de la fase móvil de la CL/EM. Los aductos de trifluoroacetato tendrán un peso de M+115.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 2 a continuación mediante el siguiente procedimiento general.



A una disolución de amina 2 (1,98 mmol) en benceno seco (15 ml) se le añadió aldehido 1 (1,98 mmol), sulfato de magnesio anhidro (~0,5 g) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico. Se agitó la mezcla y se calentó hasta 80°C durante 12-24 h. Se filtró la mezcla a través de Celite®, se concentró y se disolvió en etanol anhidro. Se enfrió la disolución en etanol hasta 0°C y se añadió lentamente borohidruro de sodio (4,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12-15 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con EtOAc (1 x). Se secó la fase orgánica y se concentró. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice o cristalización de la sal de HCl en una disolución de EtOAc y hexanos dio la amina 3.

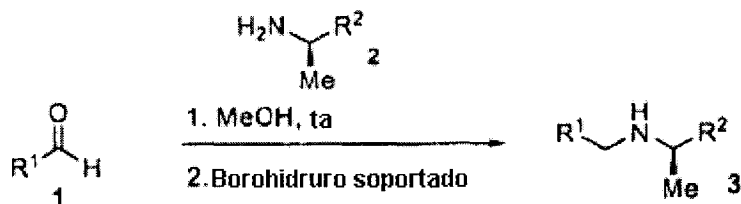
Tabla 2

Comp.	Estructura	Nombre	m/z
4		(1R)-N-(1H-imidazol-5-ilmetil)-1-(1-naftil)etanamina	252,1
5		(1R)-1-(3-metoxifenil)-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]etanamina	245,1

6		(1R)-N-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina	265,1
7		(1R)-1-(1-naftil)-N-(1H-pirrol-2-ilmetil)etanamina	251,1
8		(1R)-1-(3-metoxifenil)-N-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il]metil]etanamina	371,1
9		(1R)-1-(1-naftil)-N-[[1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-il]metil]etanamina	391,1
10		(1R)-1-(3-metoxifenil)-N-(1H-pirrol-2-ilmetil)etanamina	231,1
11		(1R)-1-(3-metoxifenil)-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)etanamina	249,1

Ejemplo 2 (ejemplo de referencia)

Se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 3 a continuación mediante el siguiente procedimiento general.

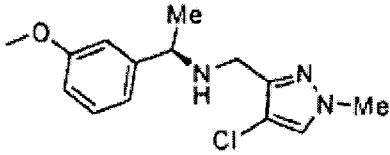
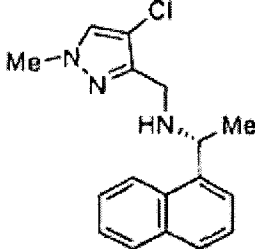
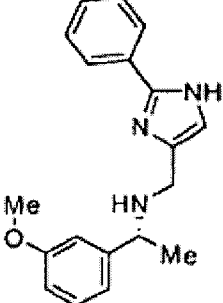
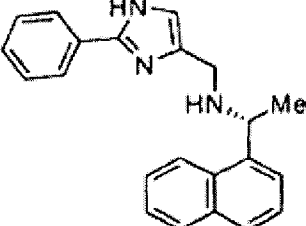
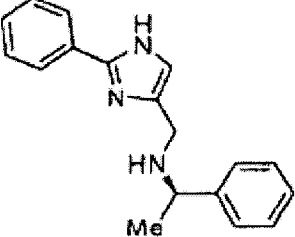
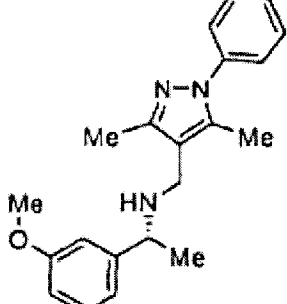
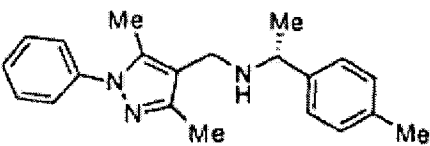


A una disolución de aldehído 1 (0,5 mmol) en MeOH (0,75 ml) se le añadió una disolución de amina 2 (0,6 mmol) en MeOH (0,75 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió borohidruro soportado en Amberlite IRA-400 (1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron DCM (1 ml) y resina de aldehído de Wang (4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero; 0,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se separaron las resinas por filtración y se lavaron con THF (3 x 0,5 ml). Se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar la amina 3.

10

Tabla 3

Comp.	Estructura	Nombre	m/z
-------	------------	--------	-----

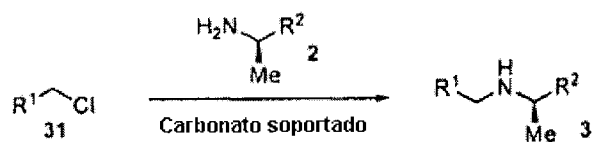
12		(1R)-N-((4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina	280,1
13		(1R)-N-((4-cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina	300,1
14		(1R)-1-(3-(metiloxi)fenil)-N-((2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)etanamina	308,2
15		(1R)-1-(1-naftalenil)-N-((2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)etanamina	328,2
16		(1R)-1-fenil-N-((2-fenil-1H-imidazol-4-il)metil)etanamina	278,2
17		(1R)-N-((3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-1-(3-(metiloxi)fenil)etanamina	336,2
18		(1R)-N-((3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina	320,2

19		(1R)-N-((3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina	356,2
20		(1R)-N-((3,5-dimetil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-1-feniletanamina	306,2
21		(1R)-1-(4-(metiloksi)fenil)-N-((5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)metil)etanamina	323,2
22		(1R)-N-((5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina	343,2
23		(1R)-N-((5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)metil)-1-feniletanamina	293,1
24		(1R)-1-(3-(metiloksi)fenil)-N-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)etanamina	308,2

25		(1R)-1-(4-(metiloxi)fenil)-N-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)etanamina	308,2
26		(1R)-1-(1-naftalenil)-N-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)etanamina	328,2
27		(1R)-1-fenil-N-((3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)etanamina	278,2
28		(1R)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-(4-metilfenil)etanamina	216,2
29		(1R)-N-(1H-imidazol-2-ilmetil)-1-(1-naftalenil)etanamina	252,2
30		(1R)-N-((2-etil-4-metil-1H-imidazol-5-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina	294,2

Ejemplo 3

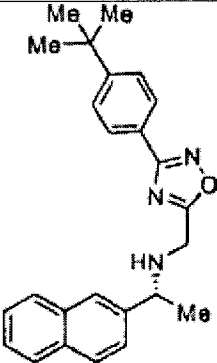
Se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 4 a continuación mediante el siguiente procedimiento general.



Al cloruro 31 (0,5 mmol) se le añadió una disolución de amina 2 (0,6-0,75 mmol) en THF/H₂O 1:1 (1,5 ml). Se añadió carbonato soportado en Ambersep 900 (1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 55°C. Se añadió DCM (2 ml) seguido por resina de aldehído de Wang (4-benciloxibenzaldehído, unido a polímero) y se agitó la mezcla durante 5 h a 55°C y a temperatura ambiente durante 2 d. Se separaron las resinas por filtración y se lavaron con MeOH (3 x 0,5 ml). Se evaporaron los disolventes a presión reducida para dar la amina 3.

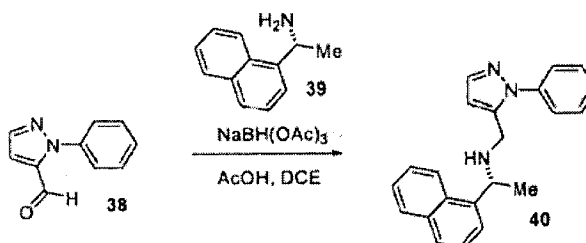
Tabla 4

Comp.	Estructura	Nombre	m/z
32		(1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina	343,1
33		(1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina	379
34		(1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(2-naftalenil)etanamina	379,1
35 (ejemplo de referencia)		(1R)-1-(1-naftalenil)-N-((2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil)etanamina	345,1
36		(1R)-N-((3-(4-(1,1-dimetiletiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina	350,2

37		(1R)-N-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-(2-naftalenil)etanamina	386,2
----	---	---	-------

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia)

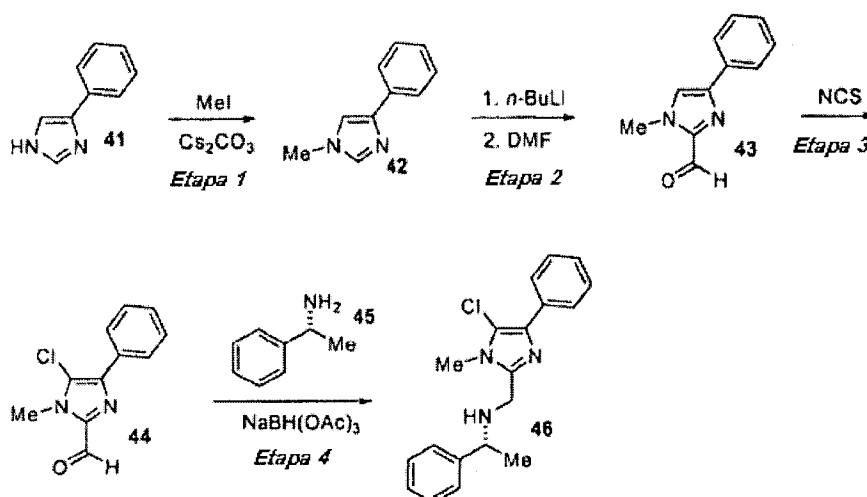
Síntesis de (1R)-1-(1-naftalenil)-N-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)etanamina



- 5 A una disolución de 1-fenil-1H-pirazol-5-carbaldehído 38 (0,517 g, 3 mmol) en DCE (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron (R)-1-(1-naftalen-1-il)etanamina 39 (0,625 g, 4 mmol), ácido acético (0,208 g, 3 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,946 g, 4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, se extinguió con NaHCO₃ saturado, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado (1 x), salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (eluida con EtOAc a del 20% al 70% en hexanos) dio (1R)-1-(1-naftalenil)-N-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)etanamina 40. Espectro de masas: calculado para C₂₂H₂₁N₃ 327,2; hallado 328,2 (M⁺+1).
- 10

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia)

Síntesis de (1R)-N-[(5-cloro-1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-feniletanamina



- 15 Etapa 1. A una disolución de 4-fenil-1H-imidazol 41 (2,01 g, 13,9 mmol) en DMF (30 ml) que contenía carbonato de cesio (6,05 g, 18,6 mmol) a temperatura ambiente se le añadió yodometano (0,950 ml, 15,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1 x), salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc a del 70% al 100% en hexanos) dio 1-metil-4-fenil-1H-imidazol 42. Espectro de masas: calculado para C₁₀H₁₀N 158,1; hallado 159,2 (M⁺+1).

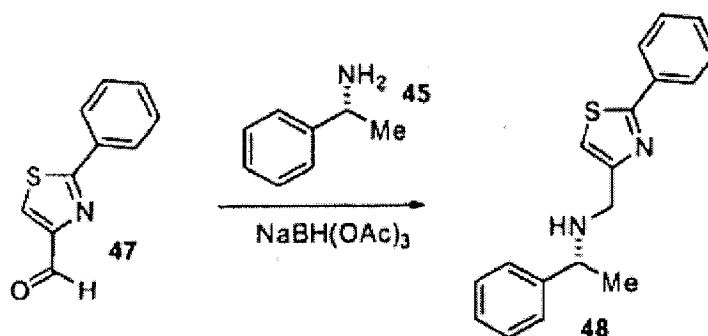
5 Etapa 2. A una disolución de 1-metil-4-fenil-1H-imidazol 42 (0,512 g, 3,24 mmol) en THF (15 ml) a -40°C se le añadió n-butil-litio (2,40 ml, 3,84 mmol) (1,6 M en hexanos), se agitó a -40°C durante 30 min, se enfrió hasta -78°C y se añadió N,N-dimetilformamida (0,325 ml, 4,21 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1 x), salmuera (1 x), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se disolvió el producto bruto en DCM (~ 20 ml), se diluyó con hexanos (~ 50 ml) y se concentró hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se enfrió la disolución hasta 0°C y se recogió el sólido mediante filtración, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío para dar 1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído 43. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ 186,1; hallado 187,1 (M^++1).

10 Etapa 3. A una disolución de 1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído 43 (0,299 g, 1,61 mmol) en CCl_4 (6 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (229 mg, 1,72 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc a del 5% al 20% en hexanos) dio 5-cloro-1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-carbaldehído 44. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$ 220,0; hallado 221,3 (M^++1).

15 Etapa 4. Se preparó (1R)-N-[(5-cloro-1-metil-4-fenil-1H-imidazol-2-il)metil]-1-feniletanamina 46 usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 4 sustituyendo (R)-1-(naftalen-1-il)etanamina 39 por (R)-1-feniletanamina 45. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3$ 325,1; hallado 326,2 (M^++1).

Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)

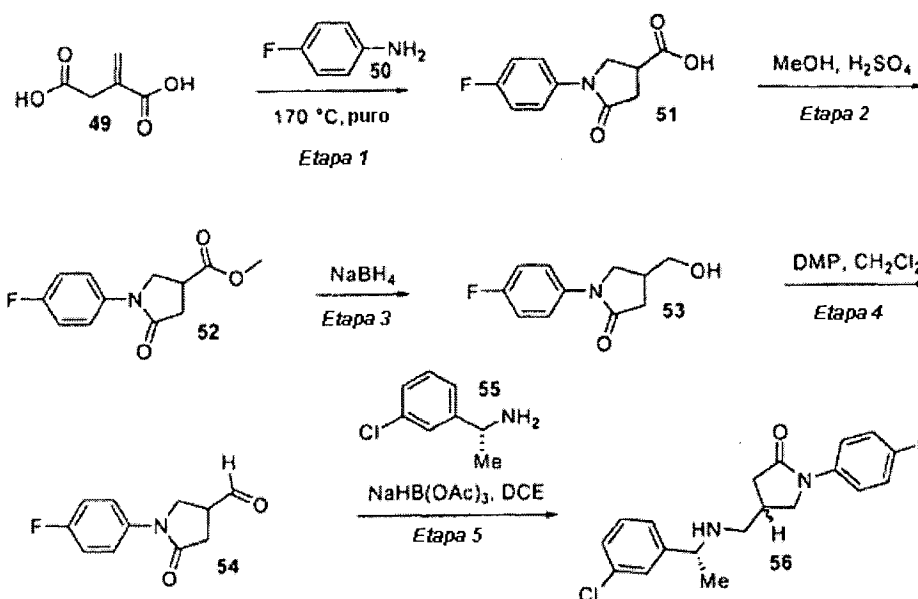
Síntesis de (1R)-1-fenil-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]etanamina



20 Se preparó (1R)-1-fenil-N-[(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)metil]etanamina 48 usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 4 excepto porque se sustituyó (R)-1-(naftalen-1-il)etanamina 39 por (R)-1-feniletanamina 45. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{S}$ 294,1; hallado 295,2 (M^++1).

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia)

Síntesis de 4-([(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino)metil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona



Etapa 1. Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 4-fluoroanilina 50 (12,8 g, 115 mmol) y ácido 2-metilenosuccínico 49 (15,0 g, 115 mmol). Se equipó el matraz con un condensador de reflujo, después se calentó a 170°C. Una vez a esa temperatura, se continuó calentando durante 15 min. Tras ese tiempo, se enfrió la masa fundida hasta temperatura ambiente y se añadió agua. Se filtró el precipitado resultante, luego se disolvió en NaOH 2 N. Se filtró de nuevo la disolución y se acidificó el filtrado usando HCl concentrado. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se secó a 70°C a vacío para dar ácido 1-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico 51.

Etapa 2. Al ácido 1-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico 51 se le añadieron 80 ml de CH₂Cl₂, 30 ml de MeOH y 1,0 ml de H₂SO₄ concentrado. Tras calentar a reflujo durante la noche, se concentró la mezcla y se trituró con agua para dar 1-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo 52.

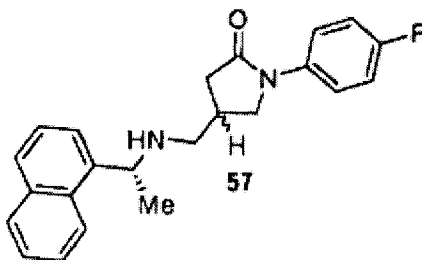
Etapa 3. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 1-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo 52 (7,50 g, 31,6 mmol), borohidruro de sodio (1,32 g, 34,8 mmol) y 100 ml de THF. Tras calentarse a reflujo, se añadieron lentamente 15 ml de MeOH. Tras 1 h a reflujo, se concentró la reacción, se añadieron 100 ml de agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secaron los extractos combinados y se concentraron para dar 1-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona 53.

Etapa 4. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 1-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona 53 (6,01 g, 28,7 mmol), 100 ml de DCM y peryodinano de Dess-Martin (DMP) (15,8 g, 57,3 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se extinguió la reacción con tiosulfato de sodio acuoso saturado y se filtró. Se separaron las fases y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 10% al 90% en hexanos) para dar 1-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carbaldehído 54.

Etapa 5. Se cargó un vial de 20 ml con triacetoxiborohidruro de sodio (1,0 g, 4,8 mmol), (R)-1-(3-clorofenil)etanamina 55 (0,413 g, 2,7 mmol), 1-(4-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-3-carbaldehído 54 (0,500 g, 2,4 mmol), 10 ml de DCE y 5 gotas de AcOH. Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante la noche, después se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con DCM, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH a del 3% al 7% en DCM) para dar 4-(((1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino)metil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona 56 como una mezcla 1:1 de diastereómeros. Espectro de masas: calculado para C₁₉H₂₀ClFN₂O 346,1; hallado 347,2 (M⁺+1).

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

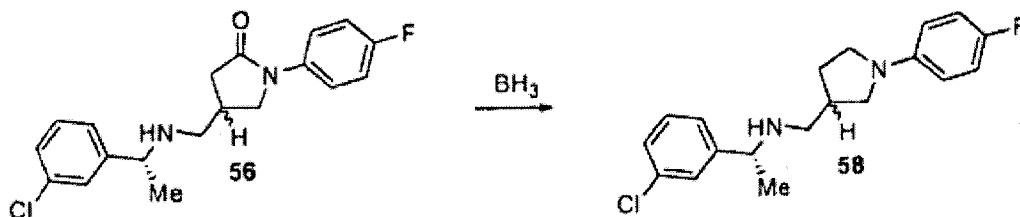
Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)pirrolidin-2-ona



Se preparó 1-(4-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)pirrolidin-2-ona 57 como una mezcla 1:1 de diastereómeros usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 7 (etapa 5) excepto porque se sustituyó (R)-1-(3-clorofenil)etanamina 55 por (R)-1-(naftalen-1-il)etanamina 39. Espectro de masas: calculado para C₂₃H₂₃FN₂O 362,2; hallado 363,3 (M⁺+1).

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

Síntesis de (1R)-1-(3-clorofenil)-N-[[1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina



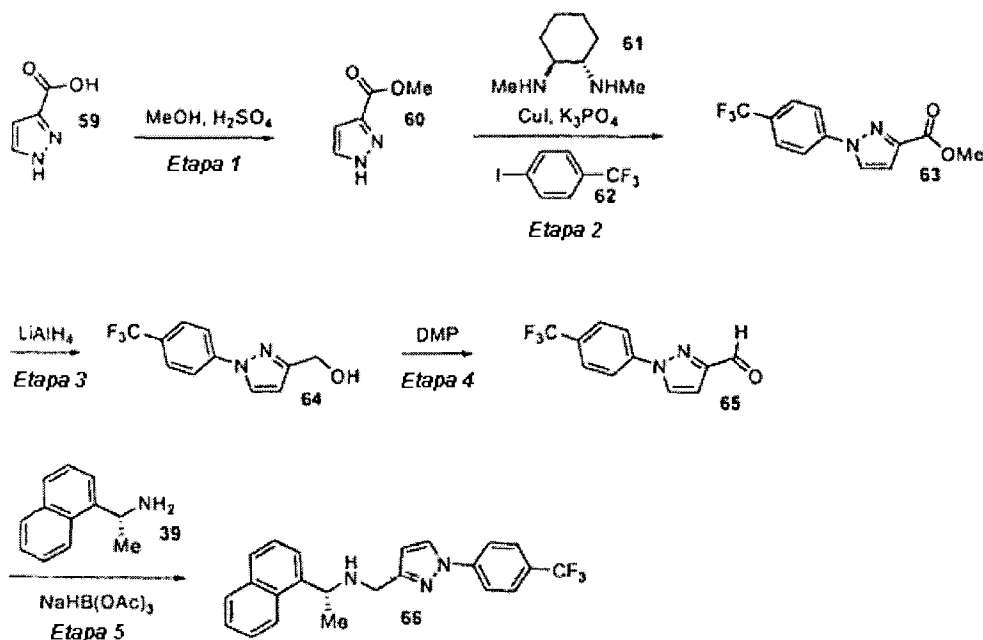
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-(((1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino)metil)-1-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona 56 (0,400 g, 1,0 mmol) como una mezcla 1:1 de diastereómeros y 10 ml de THF. A esta disolución se le añadió BH₃·THF (1 M en THF, 5,2 ml, 5,2 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 h, después

se enfrió hasta 0°C. Se extinguió la reacción con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron los extractos y se concentraron para dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH a del 2% al 7% en DCM) para dar (1R)-1-(3-clorofenil)-N-([1-(4-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metil)etanamina 58 como una mezcla 1:1 de diastereómeros. Espectro de masas, calculado para C₁₉H₂₂ClFN₂ 332,1; hallado 333,2 (M⁺+1).

5

Ejemplo 10

Síntesis de (1R)-1-(1-naftil)-N-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina



Etapa 1. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con ácido 1H-pirazol-3-carboxílico 59 (5,0 g, 45 mmol), 100 ml de MeOH y 10 gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se calentó esta mezcla a reflujo y se continuó calentando durante 12 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica y se concentró para dar 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 60.

10

Etapa 2. Se cargó un tubo de presión de 30 ml con (1S,2S)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina 61 (0,41 ml, 2,6 mmol), yoduro de cobre (361 mg, 1,9 mmol), fosfato de potasio (6,1 g, 29 mmol), 1-yodo-4-(trifluorometil)benzoceno 62 (3,2 g, 12 mmol), 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 60 (1,5 g, 12 mmol) y 15 ml de tolueno. Se calentó esta mezcla a 110°C durante 16 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con EtOAc y se filtró. Se concentró el filtrado sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH a del 0% al 3% en DCM) para dar 1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 63.

15

20

Etapa 3. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 63 (0,800 g, 2,96 mmol) y 10 ml de THF. Tras enfriarse hasta 0°C, se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (disolución 1,0 M en THF, 2,96 ml, 2,96 mmol). Tras 1 h, se extinguió la reacción con 0,5 ml de agua, 0,5 ml de NaOH 1 M y 1,5 ml de agua (añadidos en ese orden). Se filtró el precipitado resultante y se concentró el filtrado para dar (1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol 64.

25

Etapa 4. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con (1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol 64 (0,703 g, 2,90 mmol) y 10 ml de CH₂Cl₂. A esta disolución se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,60 g, 3,77 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se extinguió la reacción con tiosulfato de sodio acuoso saturado. Se separaron las fases y se secaron las fases orgánicas y se concentraron. Se hizo pasar el concentrado a través de un lecho corto de gel de sílice aclarando con hexanos/EtOAc 7:1 para dar 1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído 65.

30

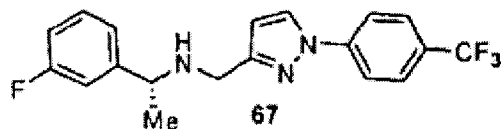
Etapa 5. Se cargó un vial de 20 ml con 1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído 65 (0,200 g, 0,833 mmol), (R)-1-(1-naftal-1-yl)etanamina 39 (0,171 g, 0,999 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0,353 g, 1,67 mmol), 4 ml de DCE y 3 gotas de AcOH. Se agitó esta mezcla durante la noche a temperatura ambiente y después se extinguió con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con DCM, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 10% al 50% en hexanos) dio ((1R)-1-(1-naftil)-N-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina 66. Espectro de masas, calculado para C₂₃H₂₀F₃N₃ 395,2; hallado

35

396,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 11

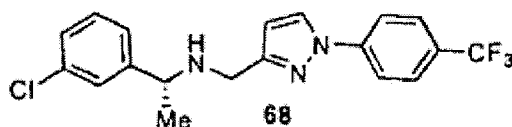
Síntesis de (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina



- 5 Se preparó (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina 67 usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 10 (etapa 5) excepto porque se sustituyó (R)-1-(naftalen-1-il)etanamina 39 por (R)-1-(3-fluorofenil)etanamina. Espectro de masas: calculado para $C_{19}H_{17}F_4N_3$ 363,1; hallado 364,2 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 12

Síntesis de (1R)-1-(3-clorofenil)-N-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina

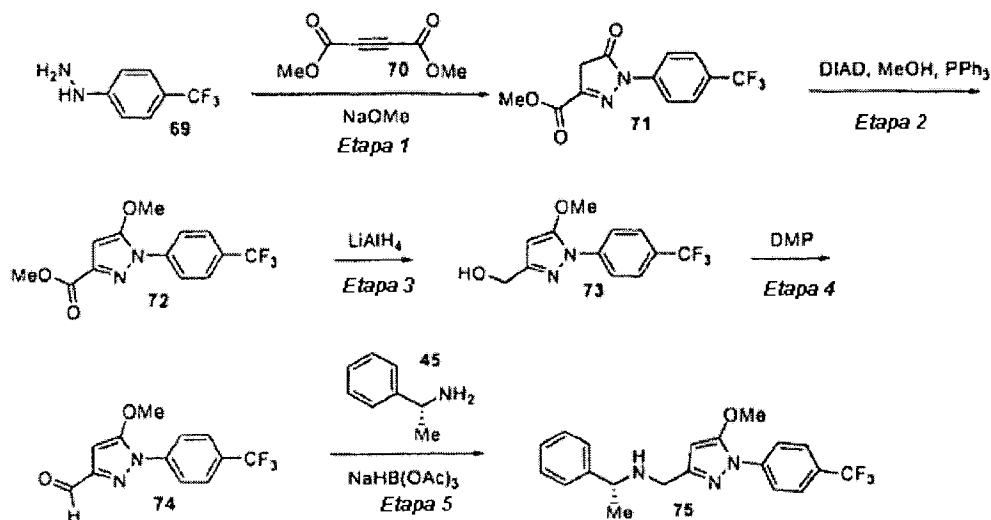


10

Se preparó (1R)-1-(3-clorofenil)-N-([1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina 68 usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 10 (etapa 5) excepto porque se sustituyó (R)-1-(naftalen-1-il)etanamina 39 por (R)-1-(3-clorofenil)etanamina 55. Espectro de masas: calculado para $C_{19}H_{17}ClF_3N_3$ 379,1; hallado 380,1 ($M^+ + 1$).

Ejemplo 13

- 15 Síntesis de (1R)-N-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil}-1-feniletanamina



- Etapa 1. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con but-2-inodioato de dimetilo 70 (6,0 g, 42 mmol) y 50 ml de éter. A esta disolución se le añadió una disolución de 1-(4-(trifluorometil)fenil)hidrazina 69 (7,6 g, 43 mmol) en 100 ml de éter a lo largo de 30 min. Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se concentró la reacción y se redisolvió en MeOH (200 ml). Se añadió gota a gota la disolución a lo largo de 1 h a una disolución de NaOMe (preparada a partir de metal de sodio (3,9 g, 169 mmol) en 200 ml de MeOH). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h, se eliminó el MeOH, se añadieron 100 ml de HCl 5 N y se recogió el precipitado mediante filtración. Se trituró el sólido con CH_2Cl_2 para dar 5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 71.

- 25 Etapa 2. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con trifetilfosfina (6,9 g, 26 mmol), 5-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 71 (5,0 g, 17 mmol), MeOH (0,88 ml, 22 mmol) y 200 ml de benceno. Tras enfriar hasta $0^\circ C$, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (5,2 ml, 26 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, después se diluyó con agua y se extrajo con

CH_2Cl_2 . Se secaron los extractos combinados y se concentraron para dar un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 5% al 40% en hexanos) para dar 5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 72.

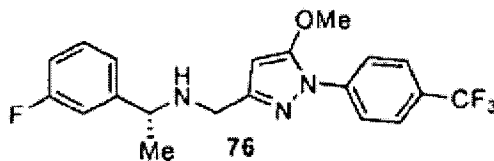
5 Etapa 3. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo 72 (5,20 g, 17 mmol) y 100 ml de THF. Tras enfriarse hasta 0°C, se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (disolución 1,0 M en THF, 17 ml, 17 mmol). Tras 1 h, se extinguió la reacción con 0,5 ml de agua, 0,5 ml de NaOH 1 M y 1,5 ml de agua (añadidos en este orden). Se filtró el precipitado resultante y se concentró el filtrado para dar (5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol 73.

10 Etapa 4. Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con (5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)metanol 73 (4,60 g, 16,9 mmol) y 50 ml de CH_2Cl_2 . A esta disolución se le añadió peryodinano de Dess-Martin (8,96 g, 21,1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se extinguió la mezcla de reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado, se extrajo con CH_2Cl_2 , se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a del 0% al 20% en hexanos) dio 5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído 74.

15 Etapa 5. Se cargó un vial de 20 ml con (R)-1-feniletanamina 45 (0,135 g, 1,11 mmol), 5-metoxi-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído 74 (0,200 g, 0,740 mmol), 5 ml de DCE, 3 gotas de AcOH concentrado y triacetoxiborohidruro de sodio (0,314 g, 1,48 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con 10 ml de NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se secaron los extractos combinados y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH a del 1% al 6% en DCM) dio (1R)-N-((5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)-1-feniletanamina 75. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 375,2; hallado 376,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 14

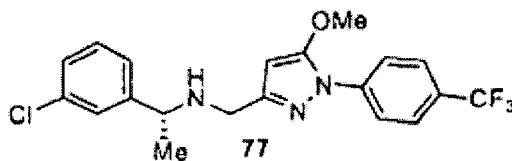
Síntesis de (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-((5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina



25 Se preparó (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-((5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina 76 usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 13 (etapa 5) excepto porque se sustituyó (R)-1-feniletanamina 45 por (R)-1-(3-fluorofenil)etanamina. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$ 393,1; hallado 394,2 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 15

Síntesis de (1R)-1-(3-clorofenil)-N-((5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina



30 Se preparó (1R)-1-(3-clorofenil)-N-((5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metil)etanamina 77 usando el mismo procedimiento facilitado en el ejemplo 13 (etapa 5) excepto porque se sustituyó (R)-1-feniletanamina 45 por (R)-1-(3-clorofenil)etanamina 55. Espectro de masas: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}$ 409,1; hallado 410,2 ($\text{M}^+ + 1$).

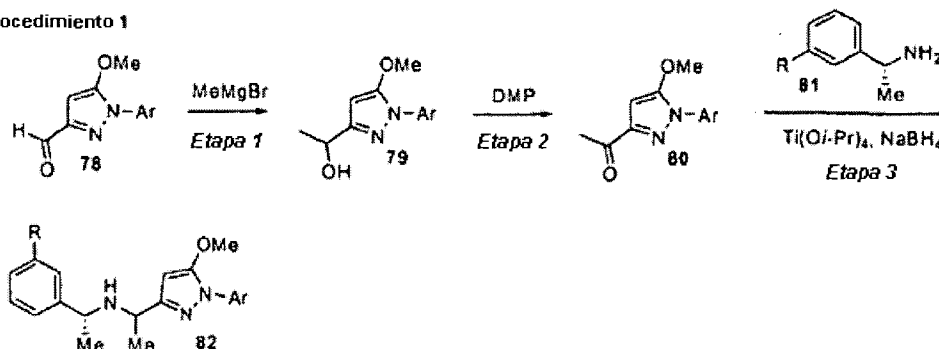
Ejemplo 16

35 Se prepararon los compuestos mostrados en la tabla 5 mediante o bien el procedimiento 1 o bien el procedimiento 2 mostrados a continuación. A continuación se facilitan procedimientos representativos para las etapas 1-6. Se prepararon el aldehído 78 y el éster 83 usando los procedimientos mostrados en el ejemplo 13 excepto porque se sustituyó 1-(4-(trifluorometil)fenil)hidrazina 69 por las arilhidrazinas correspondientes.

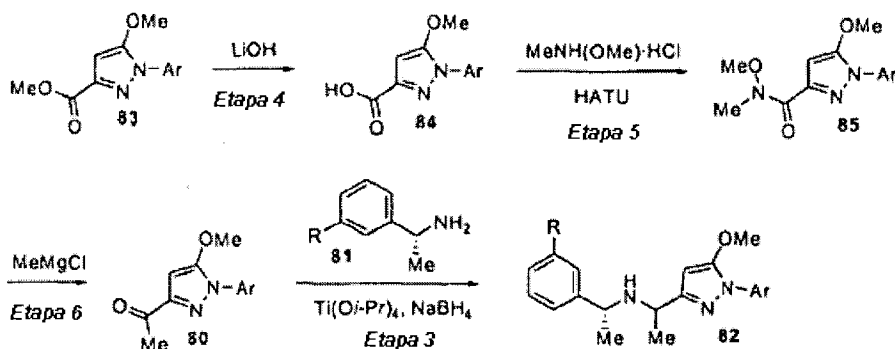
40 Se preparó 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hidrazina tal como sigue: Se enfrió un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía una disolución de 6-(trifluorometil)piridin-3-amina (5,76 g, 35,5 mmol) en 50 ml de HCl 4 N hasta 0°C en un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (2,57 g, 37,3 mmol) en 5 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se añadió a una disolución de cloruro de estaño (II) dihidratado (16,8 g, 74,6 mmol) en 60 ml de HCl 4 N a 80°C. Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se basificó mediante la adición de NaOH 10 N. Se extrajo la fase acuosa con

EtOAc (4 x). Se concentraron los extractos orgánicos combinados y se absorbió el material bruto sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc a del 10% al 100% en hexanos) dio 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)hidrazina.

Procedimiento 1



Procedimiento 2



5 Etapa 1. Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con aldehído 78 (6,1 mmol) y 15 ml de THF. Tras enfriarse hasta 0°C, se añadió bromuro de metilmagnesio (disolución 1,4 M en tolueno/tetrahidrofurano (75:25), 5,5 ml, 7,6 mmol) y se agitó la reacción a 0°C durante 1 h. Se extinguió la mezcla de reacción con NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con DCM, se secó y se concentró para dar el alcohol 79.

10 Etapa 2. Se disolvió el alcohol 79 de la etapa anterior en CH₂Cl₂ y se añadió peryodinano de Dess-Martin (3,9 g, 9,2 mmol). Tras 30 min, se extinguió la reacción con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Se secaron los extractos y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) dio la cetona 80.

15 Etapa 3. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con la cetona 80 (1,1 mmol), la amina primaria 81 (1,3 mmol) y 15 ml de THF. A esta disolución se le añadió isopropóxido de titanio (2,1 mmol). Se agitó la reacción a 40°C durante 24 h, se enfrió hasta -78°C y se añadió una a disolución de NaBH₄ (2,1 mmol) en 5 ml de MeOH. Tras agitar a -78°C durante 1 h, se extinguió la mezcla de reacción con NH₄OH concentrado y se filtró. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) para dar la amina 82.

20 Etapa 4. Se disolvió el éster 83 (47 mmol) en 300 ml de THF y 150 ml de agua. A esta disolución se le añadió LiOH (232 mmol). Tras agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se diluyó la reacción con agua y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar el ácido carboxílico 84.

25 Etapa 5. Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con el ácido carboxílico 84 (42 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (44 mmol), N,N-diisopropiletilamina (84 mmol), 200 ml de DMF y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, se secó y se concentró para dar la amida 85.

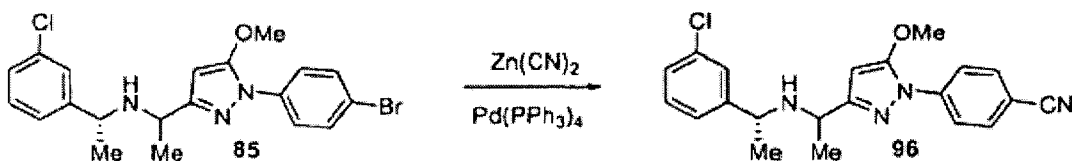
30 Etapa 6. Se disolvió la amida 85 de la etapa anterior en THF (300 ml) y se añadió cloruro de metilmagnesio (51 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 30 min, se extinguió la reacción con HCl 1 M y se extrajo con éter, se secó y se concentró. La purificación mediante trituración con hexanos o cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos) dio 80.

Tabla 5

Comp.	Estructura	Nombre	m/z	dr
86		1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina	390,2	>20:1
87		(1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil]etanamina	408,2	13:1
88		(1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil]etanamina	424,2	>20:1
89		1-[1-(4-bromofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]etanamina	434,1	>20:1
90		1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina	356,9	>20:1
91		1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]etanamina	374,9	>20:1
92		(1R)-1-(3-clorofenil)-N-{1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]etil}etanamina	391,3	>20:1
93		1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina	391,4	>20:1
94		(1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}etil]etanamina	409,4	10:1
95		(1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}etil]etanamina	425,9	10:1

Ejemplo 17

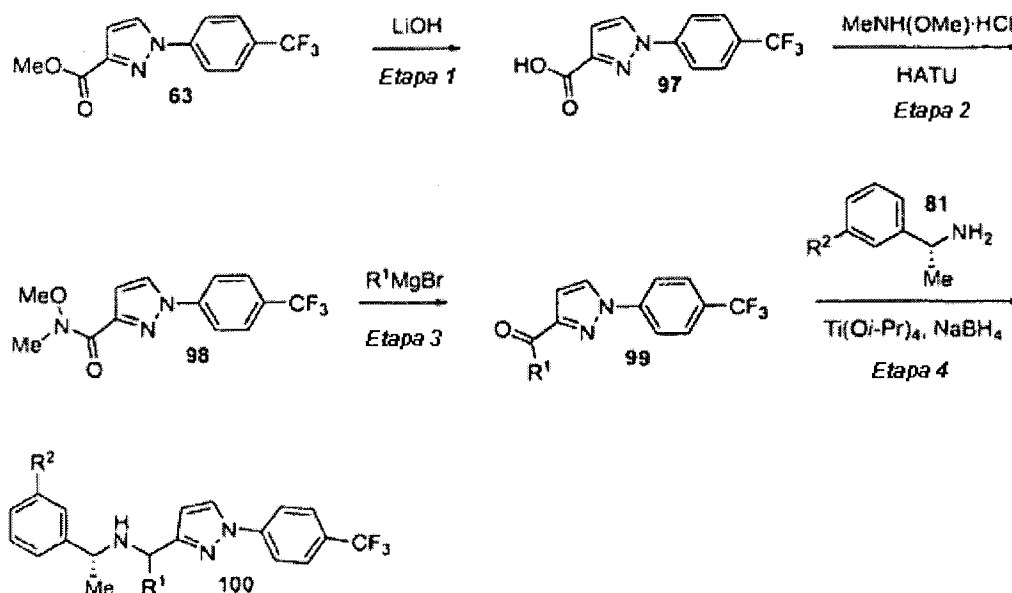
Síntesis de 4-[3-(1-[[[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino]etil]-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo



Se cargó un vial de 20 ml con Pd(PPh₃)₄ (0,159 g, 0,138 mmol), cianuro de cinc (0,243 g, 2,07 mmol), 3 ml de DMF y 1-[1-(4-bromofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]etanamina 85 (0,600 g, 1,38 mmol) como una mezcla >20:1 de diastereómeros. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C. Tras 3 d, se añadieron un 10% molar adicional de Pd(PPh₃)₄ y 2 equivalentes de ZnCN₂. Se calentó la mezcla de reacción en un microondas hasta 180°C durante 15 min. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) dio 4-[3-(1-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino)etil]-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo 96 como una mezcla >20:1 de diastereómeros. Espectro de masas: calculado para C₂₁H₂₁CIN₄O 380,1; hallado 381,2 (M⁺+1).

Ejemplo 18

Se prepararon los compuestos en la tabla 6 como una mezcla >20:1 de diastereómeros mediante la secuencia mostrada a continuación usando los procedimientos facilitados en el ejemplo 16.



15

Tabla 6

Comp.	Estructura	Nombre	m/z
101		(1R)-1-fenil-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina	360,4
102		(1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina	378,4

103		2-metil-N-[(1R)-1-feniletil]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}propan-1-amina	388,4
104		(1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina	394,8
105		N-[(1R)-1-feniletil]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}propan-1-amina	374,4

Ejemplo 19

Actividad biológica

Se midieron las actividades de los compuestos de la presente invención sobre los receptores de calcio. En un aspecto, se realizó la medición según el método descrito en el ejemplo 4 de la publicación internacional n.º WO 96/12697.

Se subclonó un fragmento NotI-HindIII de 4,0 kb del ADNc del receptor de Ca^{2+} de células paratiroideas humanas (hPCaR) en el vector de expresión de mamífero pCEP4 (Invitrogen) que contenía el gen de resistencia a higromicina como marcador seleccionable. Se transfectó este plásmido en células HEK 293 mediante precipitación de fosfato de calcio. Se hicieron crecer las células transfectadas en medio de Eagle modificado por Dulbecco que contenía suero bovino fetal al 10% e higromicina (200 g/ml). Se subclonaron las colonias resistentes a higromicina y se sometieron a ensayo para determinar el ARNm de hPCaR mediante hibridación en disolución usando una sonda de ARN marcado con ^{32}P complementaria a la secuencia de hPCaR (4,0 kb) (Garrett, *et al.*, J. Biol. Chem. 270, 12919-12925 (1995)). Se usó el clon 7 para evaluar los efectos de los compuestos sobre $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Esta línea celular transfectada de manera estable se denomina HEK 293 4.0-7. Para las mediciones de $[\text{Ca}^{2+}]_i$, se recuperaron las células de los frascos de cultivo tisular mediante tratamiento breve con Versene (Invitrogen; que contenía EDTA·4Na 0,2 g/l en solución salina tamponada con fosfato) y después se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con colágeno (BD Biosciences) a 20000 células por pocillo en los medios de crecimiento (igual que el anterior). Se hicieron crecer las células en incubadora TC a 37°C durante la noche. Después, se descartaron los medios y se cargaron las células con colorante 1 x del kit I de ensayo de Ca^{2+} (BD Biosciences) en tampón de células paratiroideas (NaCl 126 mM, KCl 4 mM, MgSO_4 1 mM, $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 0,7 mM, HEPES-NaOH 20 mM (pH 7,45)) que contenía BSA al 0,5% y CaCl_2 1 mM. Se cargaron las células a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió cada compuesto de prueba a las células y se registró la fluorescencia usando longitudes de onda de excitación y emisión de 485 y 530 nm, respectivamente.

Se sometieron a prueba los compuestos de la invención según el procedimiento descrito anteriormente y se encontró que tenían una CE_{50} de 5 μM o menos.

Mediciones *in vivo*

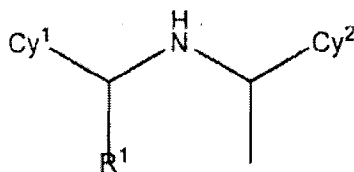
A ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 250-400 g se les dio acceso libre a comida y agua. Se les aplicó una sonda a ratas no anestesiadas con una aguja de punta redondeada de calibre 18 a un volumen de entre 0,5 y 1 ml. Se formularon los compuestos en Captisol al 20% en agua a pH 7,0 o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 2%/Tween 80 al 1%/Captisol al 5% en agua pH 2,0. Se administraron agentes calcimiméticos a diversas dosis cubriendo el siguiente intervalo de 0,03-30 mg/kg en Captisol al 20%. Las ratas tratadas con vehículo recibieron uno de los dos vehículos anteriores al volumen máximo (0,5-1 ml) usado para los agentes calcimiméticos. Se extrajo sangre de cada rata en el momento 0 (antes de la administración del agente calcimimético o vehículo) y en diversos momentos (1, 2, 4, 8 y 24 h) tras la administración por sonda oral del agente calcimimético o vehículo.

Para las mediciones de niveles de Ca^{2+} ionizado en sangre, se extrajo sangre (50 μl) del seno orbital de ratas anestesiadas (isoflurano al 3% en O_2) con tubos de capilaridad heparinizados. Se analizaron las muestras de sangre en el plazo de segundos tras la extracción usando un analizador de gases en sangre Rapidlab 348 (Bayer HealthCare LLC Diagnostic Division; Tarrytown, NY).

5 Para las mediciones de PTH, fósforo en suero, se insertó un tubo de capilaridad no heparinizado en el seno orbital y se extrajo sangre (0,5 ml) en tubos de sangre de tipo SST (activador de la coagulación). Se permitió que se coagularan las muestras de sangre durante 15-30 min y se centrifugaron (3000 rpm; Sorvall RT 600B) a 4°C. Se retiró el suero y se almacenó por debajo de 0°C hasta que se sometió a ensayo. Se cuantificaron los niveles de PTH en suero según las instrucciones del vendedor usando kits de ensayo inmunorradiométrico de PTH de rata (Immutopics, San Clemente, CA) o kit de ELISA de PTH intacta bioactiva de rata (Immutopics, San Clemente, CA). Se determinaron los niveles de fósforo en suero usando un analizador de química sanguínea (AU 400; Olympus, Melville, NY).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
 - (1R)-N-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina,
 - (1R)-N-((3-(4-(1,1-dimetiletil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)-1-(2-naftalenil)etanamina,
 - 5 (1R)-1-(1-naftil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 - (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 - (1R)-1-(3-clorofenil)-N-({1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 - (1R)-N-({5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)-1-feniletanamina,
 - (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-({5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 - 10 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-({5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}metil)etanamina,
 - 1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina,
 - (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 - (1R)-1-(3-clorofenil)-N-{1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]etil}etanamina,
 - 1-[1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-fluorofenil)etil]etanamina,
 - 15 1-(1-(3-clorofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il)-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina,
 - (1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 - 1-[1-(4-bromofenil)-5-metoxi-1H-pirazol-3-il]-N-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]etanamina,
 - 4-[3-(1-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]amino)etil]-5-metoxi-1H-pirazol-1-il]benzonitrilo,
 - 1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}-N-[(1R)-1-feniletil]etanamina,
 - 20 (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-(5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il)etil)etanamina,
 - (1R)-1-(3-clorofenil)-N-(1-{5-metoxi-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 - (1R)-1-fenil-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 - (1R)-1-(3-fluorofenil)-N-(1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}etil)etanamina,
 - 2-metil-N-[(1R)-1-feniletil]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}propan-1-amina,
 - 25 (1R)-1-(3-clorofenil)-N-((1R)-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)etil)etanamina,
 - N-[(1R)-1-feniletil]-1-{1-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}propan-1-amina,
 - (1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(4-metilfenil)etanamina,
 - (1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(1-naftalenil)etanamina y
 - (1R)-N-((2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il)metil)-1-(2-naftalenil)etanamina,
 - 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
3. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Cy^1 es un anillo insaturado de 5 miembros que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, en el que al menos uno de los heteroátomos es N, estando el anillo sustituido con R^a y estando opcionalmente sustituido independientemente con 1-2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, amino, -O-alquilo C_{1-6} y $-S(=O)_mR^a$;
- m es 1 ó 2;
- R^a es fenilo o piridilo, cualquiera de los cuales está sustituido independientemente con 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} y ciano;
- 10 R^1 es H o alquilo C_{1-3} ,
- Cy^2 es fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, en el que los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-4} , halógeno, ciano, amino y -O-alquilo C_{1-6} .
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que Cy^2 es fenilo opcionalmente sustituido.
 - 15 5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el fenilo no está sustituido.
 6. 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el fenilo está sustituido con halógeno.
 7. 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el fenilo está sustituido con alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-4} .
 8. 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que Cy^2 es naftilo opcionalmente sustituido.
 - 20 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 8, en la que el naftilo no está sustituido.
 10. 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que Cy^1 es un resto sustituido seleccionado de imidazolilo, pirrolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo.
 11. 11. Compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por homeostasis del calcio anómala, en el que el compuesto es según la reivindicación 3.
 - 25 12. Compuesto para su uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es hiperparatiroidismo, calcificación vascular, una motilidad intestinal anómala, malasimilación, malnutrición, EII o SII.
 13. 13. Uso de un compuesto según la reivindicación 3 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad caracterizada por homeostasis del calcio anómala.
 - 30 14. Uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad es hiperparatiroidismo, calcificación vascular, una motilidad intestinal anómala, malasimilación, malnutrición, EII o SII.