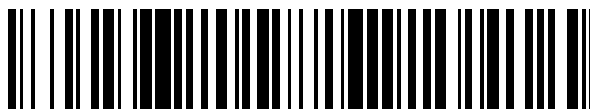


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 058**

51 Int. Cl.:

C07D 207/09	(2006.01) A61K 31/4439	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) A61K 31/454	(2006.01)
A61K 31/402	(2006.01) A61K 31/496	(2006.01)
A61K 31/4025	(2006.01) A61K 31/5377	(2006.01)
A61K 31/403	(2006.01) A61K 31/541	(2006.01)
A61K 31/404	(2006.01) A61P 3/14	(2006.01)
A61K 31/407	(2006.01) A61P 5/20	(2006.01)
A61K 31/41	(2006.01) A61P 19/08	(2006.01)
A61K 31/427	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01) C07D 207/16	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2006 E 06746579 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1882684**

54 Título: **Derivado de pirrolidina o sus sales**

30 Prioridad:

19.05.2005 JP 2005146457

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.01.2015

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**HACHIYA, SHUNICHIRO;
OKU, MAKOTO;
MUKAI (MISAWA), HANA;
SHIN, TAKASHI;
MATSUURA, KEISUKE;
SEO, RYUSHI;
KAMIKUBO, TAKASHI;
TERADA, YOH;
SANAGI, MASANAO;
YOSHIHARA, KOUSEI y
TAKAHASHI, TAISUKE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 527 058 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de pirrolidina o sus sales

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a medicamentos, particularmente a un agente terapéutico para enfermedades en las que está afectado el receptor de detección del calcio (CaSR), tal como hiperparatiroidismo.

10 **Antecedente de la invención**

La concentración extracelular de Ca^{2+} tiene un papel muy importante en diversas funciones del organismo vivo que incluyen el mantenimiento de la vida. De esta manera, la concentración de Ca^{2+} en suero está estrictamente controlada en un intervalo muy estrecho por muchos mecanismos reguladores.

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona polipeptídica producida en y secretada a partir de las glándulas paratiroides y regula principalmente la concentración de Ca^{2+} . Esta PTH aumenta la concentración de Ca^{2+} en suero acelerando la resorción ósea y acelerando la reabsorción del calcio en caso de problemas renales. El aumento de la concentración de Ca^{2+} en suero inhibe la secreción de PTH pero por el contrario, la disminución de la concentración de Ca^{2+} en suero acelera la secreción de PTH, de manera que se considera que la concentración de Ca^{2+} en suero está controlada, en un sentido, mediante un mecanismo de retroalimentación negativo.

En el hiperparatiroidismo en el que se produce una secreción excesiva de PTH de manera continua se incluyen el hiperparatiroidismo primario considerado debido a adenoma, hiperplasia, el cáncer que se produce en la propia glándula paratiroidea y el hiperparatiroidismo secundario producido por enfermedad renal crónica y similares.

Se ha notificado que muchos pacientes con enfermedad renal crónica padecían simultáneamente de hiperparatiroidismo secundario. El hiperparatiroidismo secundario es una de las enfermedades causantes de la osteodistrofia renal incluyendo la calcificación ectópica, y se considera una causa de la reducción de calidad de vida en pacientes con enfermedad renal crónica debido a fracturas de huesos, el dolor de huesos y similares y la muerte de pacientes con enfermedad renal crónica producida por una enfermedad cardiovascular considerada debida a una calcificación en el sistema cardiovascular. De esta manera, el hiperparatiroidismo secundario también es un gran problema en el campo clínico.

En el hiperparatiroidismo secundario producido por enfermedad renal crónica se produce una secreción excesiva de PTH debida a la reducción de la concentración de Ca^{2+} en suero producida por la disminución de la excreción de fósforo en el riñón y la reducción de vitamina D activa. Se considera que esta secreción excesiva de PTH se continúa y se agudiza debido a la reducción adicional de la función renal, hiperplasia paratiroidea, la resistencia del órgano diana de PTH y similares.

En la actualidad, el tratamiento de sustitución de la vitamina D se lleva a cabo principalmente como tratamiento interno para el hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, como las preparaciones de vitamina D aumentan la concentración de Ca^{2+} en suero, tienen un límite de administración, por lo que no se pueden utilizar para llevar a cabo un tratamiento suficiente. Basándose en lo anterior, la preocupación se ha dirigido hacia el desarrollo de un agente de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario que tenga una elevada eficacia y no aumente la concentración de Ca^{2+} en suero.

El receptor de detección del calcio (CaSR) se clonó inicialmente como un receptor acoplado a una proteína G (GPCR) que puede detectar el Ca^{2+} extracelular en el paratiroidismo bovino (Referencia 1 no de patente). CaSR tiene como función alterar la concentración del Ca^{2+} intracelular detectando la concentración del Ca^{2+} extracelular, y de este modo regula la producción de moléculas relacionadas con la regulación del metabolismo del Ca^{2+} , tipificada por PTH. Como hecho que respalda lo anterior, se han publicado muchos informes que indican que la mutación de activación o la mutación de inactivación de CaSR humano son una causa de la hipercalcemia o la hipocalcemia familiar. Además, se ha observado la reducción de la sensibilidad de la glándula paratiroidea para Ca^{2+} en el hiperparatiroidismo primario y secundario.

Se considera que un agente regulador agonístico de CaSR reduce PTH sin aumentar la concentración de Ca^{2+} en suero, aumentando la sensibilidad del Ca^{2+} a través de su acción directa tras el CaSR de la glándula paratiroidea. Recientemente, se ha notificado que un agente regulador agonístico de CaSR, cinacalcet, tiene actividad de inhibir la secreción de PTH aumentando la sensibilidad del Ca^{2+} de CaSR a través de su acción directa sobre el CaSR de la glándula paratiroidea (Referencias 2 y 3 no de patente). Se espera que cinacalcet sea un nuevo agente de tratamiento de hiperparatiroidismo que se pueda usar con una preparación de vitamina D como un medio terapéutico ya conocido, un aglutinante de fosfato que contiene Ca^{2+} que se ha utilizado con el fin de tratar la hiperfosfatemia y similares.

Sin embargo, se ha notificado que cinacalcet tiene una fuerte actividad inhibidora de CYP2D6 que es uno de los subtipos del citocromo p450 (CYP). Este CYP2D6 tiene también un importante papel en el metabolismo de diversos

fármacos utilizados en el campo clínico. Como cinacalcet inhibe CYP2D6, existe el riesgo de producir una interacción fármaco-fármaco (DDI) cambiando la farmacocinética de un fármaco a través del retraso del metabolismo de un fármaco metabolizado por CYP2D6 (Referencia no de patente)

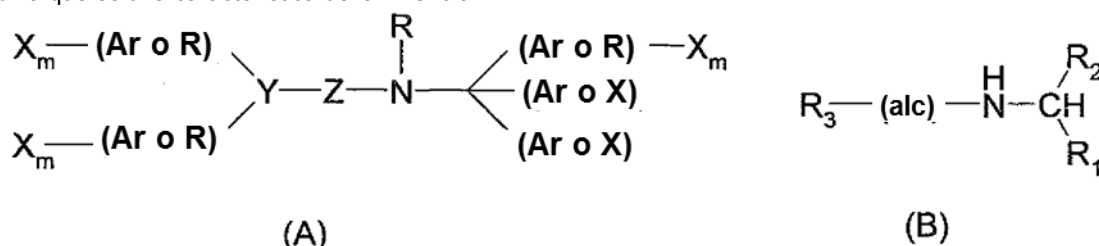
4). Basándose en lo anterior, la preocupación se ha dirigido hacia el desarrollo de un fuerte agente regulador de CaSR exento de actividad inhibitoria de CYP2D6.

Se considera que el ARNm de CaSR se expresa en diversos tejidos que incluyen el riñón y la glándula paratiroidea, además de que la glándula paratiroidea es el principal tejido secretor de PTH y tiene diversos papeles fisiológicos.

Se espera que un agente que regula CaSR antagonística o agonísticamente (regulador de CaSR) pueda convertirse en un agente terapéutico de diversas enfermedades incluyendo enfermedades óseas y enfermedades de los órganos digestivos superiores e inferiores (Referencias no de patentes 5 y 6), diabetes mellitus (referencias no de patentes 7 y 8), hipo/hiperfunción de la pituitaria (Referencia 9 no de patente) y similares, además del hiperparatiroidismo anteriormente mencionado.

Con respecto al regulador de CaSR, existen dos informes de las Referencias de Patentes 1 y 2 siguientes.

En la Referencia de Patente 1, se describen compuestos representados por la fórmula (A) y la fórmula (B) siguientes que comprenden una amplia gama de compuestos. Sin embargo, como Ar, R y R₃ no existe una descripción de la pirrolidina que es una característica de la invención.



(En la fórmula, Ar, R y R₃ representan los siguientes significados.

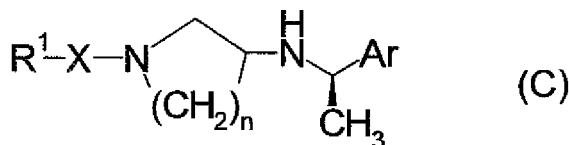
Ar: una sustancia hidrófoba.

R: hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, indenilo, indanilo o 2-, 3- o 4-piperidilo.

R₃: un arilo monocíclico o bicíclico o cicloalquilo que tiene 5 o 6 átomos constituyentes del anillo, que puede estar sustituido.

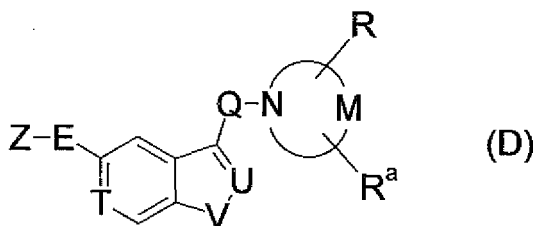
Véase dicha referencia para otros signos).

Se describe un compuesto representado por la fórmula (C) siguiente en la referencia de Patente 2 publicada tras la fecha de prioridad de la presente solicitud. Sin embargo, en el compuesto representado por la fórmula (C), el grupo amino está unido directamente a un anillo que contiene nitrógeno.



(Véase dicha referencia para los signos).

Además, la Referencia de patente 3 describe que los compuestos representados por la fórmula (D) siguiente que incluyen los derivados de pirrolidina son eficaces para la migraña, como agonista del receptor de tipo 5HT₁. Sin embargo, no existen descripciones de su eficacia para la actividad reguladora de CaSR y el hipertiroidismo.

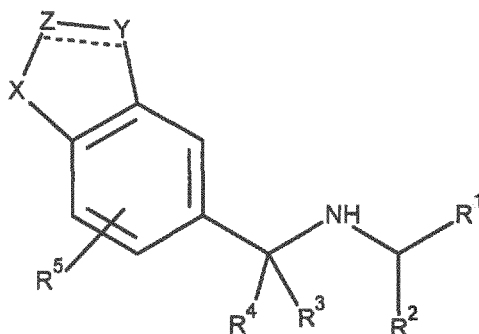


(La M de la fórmula representa una parte residual de un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina. Véase dicha referencia para otros signos).

La Referencia de patente 4 describe 3-aminometil-pirrolidinas que son útiles en el tratamiento de dolencias que se

asocian con la función del canal de calcio.

La Referencia de patente 5 describe compuestos con la fórmula E siguiente, véase dicha referencia para los signos:



5 Estos compuestos se describen como compuestos calcimiméticos que pueden reducir o inhibir la secreción de la hormona paratiroidea.

- Referencia no de patente 1: Brown et al., Nature, (Inglaterra), 1993, vol. 366, p. 575 - 580 Referencia no de patente 2: Cohen et al., Current Opinion in Pharmacology, (Holland), 2002, vol. 2, p. 734 - 739 Referencia no de patente 3: Joy et al., The Annals of Pharmacotherapy, (USA), 2004, vol. 38, p. 1871-1880 Referencia no de patente 4: Sensipar™ (HCL de cinacalcet) Comprimidos, [en línea], 2004, FDA [fecha de recuperación [28 de marzo de 2005], internet, (URL: <http://www.fda.gov/cfer/foi/label/2004/21688-Sensipar-1bl.pdf>).
- 10 Referencia no de patente 5: Jeannine et al., The Journal of Clinical Investigation, (USA), 1997, vol. 99, p. 2328-2333 Referencia no de patente 6: Cheng et al., The American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, (USA), 2002, vol. 383, p. G240 - G250
- 15 Referencia no de patente 7: Bruce et al., The Journal of Biological Chemistry, (USA), 1999, vol. 274, p. 20561-20568
- Referencia no de patente 8: Straub et al., The Journal of Biological Chemistry, (USA), 2000, vol. 275, p. 18777 - 18784
- 20 Referencia no de patente 9: Emanuel et al., Molecular Endocrinology, (USA), 1996, vol. 10, p. 555 - 565
- Referencia de patente 1: Publicación internacional N° 94/18959
- Referencia de patente 2: Publicación internacional N° 2005/115975
- Referencia de patente 3: Publicación internacional N° 96/04274
- Referencia de patente 4: Documento WO 2004/10575 A1
- 25 Referencia de patente 5: Documento WO 03/099814 A1

Divulgación de la invención

Problemas que va a resolver la invención

30 Como los reguladores de CaSR ya existentes no son satisfactorios en términos tanto de eficacia como de seguridad, se ha suscitado gran interés sobre la provisión de un regulador de CaSR que tenga una eficacia y seguridad superiores.

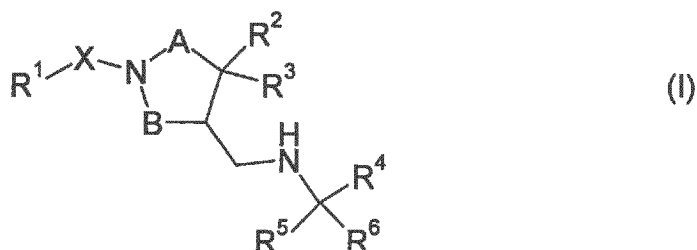
35 Medios para resolver la invención

En dicha situación, los inventores han llevado a cabo intensos estudios con el objetivo de desarrollar un regulador de CaSR que tenga una eficacia y seguridad superiores. Como resultado, se ha encontrado que novedosos derivados de pirrolidina que tienen grupos específicos tales como un grupo aminometil sustituido y similares muestran una fuerte actividad reguladora agonística de CaSR. Además, se ha encontrado también que estos novedosos derivados de pirrolidina tienen una elevada selectividad con actividad inhibidora de CYP2D6 que tiene posibilidades de producir interacciones entre fármacos, llevando a cabo de esta manera la invención.

40

Esto es, la invención se refiere a un derivado de pirrolidina representado por una fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

45



[los signos de la fórmula tienen los siguientes significados;

- 5 A y B: cada uno independientemente -C(R⁷)(R^{7a})- o -C(O)-,
 R¹ y R^{7a}: cada uno independientemente -H, alquilo inferior, arilo o -C(O)OR⁰,
 R⁰: -H o alquilo inferior,
 X: enlace simple, *-C(O)-, *-OC(O)-, *-N(R⁸)C(O)- o *-S(O)_n-, donde * representa enlace a R¹,
 R⁸: -H, o alquilo inferior, n: 0, 1 o 2,
 R¹: -H, o alquilo C₁₋₁₂, alqueno inferior, arilo, grupo heterociclo o cicloalquilo, que se pueden sustituir
 10 respectivamente, donde alquilo C₁₋₁₂ y alqueno inferior se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el
 grupo G o grupo G^a siguientes; donde el grupo arilo y heterociclo se puede sustituir con un grupo seleccionado
 entre el grupo P siguiente; donde el grupo cicloalquilo se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo
 Q siguiente;
 R² y R³: cada uno independientemente H, alquilo inferior, halógeno de alquilo inferior, -OC(O)-R⁰, cicloalquilo,
 15 alqueno inferior-cicloalquilo, arilo, alqueno inferior-arilo, grupo heterociclo o grupo alqueno inferior-heterociclo,
 donde el arilo y el grupo heterociclo en R² y R³ se pueden sustituir respectivamente con un grupo seleccionado
 entre el grupo P^a siguiente; o R² y R³ en combinación pueden formar un anillo de cicloalquilo o un heterociclo, que
 puede estar sustituido respectivamente por un grupo seleccionado entre el grupo P^a siguiente, junto con el átomo
 20 de carbono al que están unidos, R⁴: un grupo arilo o heterociclo, que pueden estar sustituidos respectivamente con
 un grupo seleccionado entre halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halógeno alquilo
 C₁₋₆, oxo, -C(O)OR⁰, -C(O)N(R⁰)₂ u O-arilo;
 R⁵: alquilo inferior o halógeno de alquilo inferior, y R⁶: -H, alquilo inferior o halógeno de alquilo inferior,

25 con la condición de que cuando R⁴ es fenilo no sustituido, al menos uno de R² y R³ no es H, se aplicará lo mismo a
 partir de ahora en el presente documento].

Además, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el derivado de pirrolidina
 anteriormente mencionado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente
 30 aceptable, particularmente una composición farmacéutica que es un regulador del receptor de detección del calcio, un
 agente de tratamiento del hiperparatiroidismo, un agente de tratamiento de la osteodistrofia renal o un agente de
 tratamiento de la hipercalcemia.

Esto es,

- 35 (1) una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la fórmula (I) o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable,
 (2) el compuesto descrito en (1) para uso como medicamento,
 (3) el compuesto descrito en (1) para uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo, la osteodistrofia renal o la
 hipercalcemia,
 40 (4) el compuesto descrito en (1) para uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo,
 (5) el compuesto descrito en (1) para uso en el tratamiento de la osteodistrofia renal,
 (6) el compuesto descrito en (1) para uso en el tratamiento de la hipercalcemia.

Efectos de la invención

45 La excelente actividad agonista de CaSR del compuesto (I) o la invención se confirmó mediante los siguientes
 ensayos. Ensayo 1. Ensayo de actividad agonista del receptor de detección del calcio humano (CaSR)

1) Preparación del vector de expresión de CaSR humano

50 Un fragmento de ADN que codificaba CaSR humano se clonó con el método convencional. De forma ilustrativa,
 utilizando 203 a 2387 de NM_000388 como un fragmento D4 de ADN, y 2210 a 3633 como un fragmento B2 de ADN,
 se amplificaron usando ADNc de riñón humano (fabricado por Invitrogen) como molde y utilizando una ADN
 polimerasa (una marca comercial registrada: Pyrobest, fabricado por Takara Bio), y se clonó respectivamente en un
 55 vector pCR2.1 utilizando un vector pCR2.1-Topo (fabricado por Invitrogen). A continuación, fragmentos de ADN
 preparados digiriendo pCR2.1-D4 con *SpeI* y *XbaI* se insertaron en los mismos sitios del vector pCDNA3.1/Zeo(+).

Sucesivamente, los fragmentos preparados digiriendo pCR2.1-B2 con SacI y XbaI se insertaron en los sitios SacI y XbaI del pcDNA3.1/Zeo(+)-D4(SpeI-XbaI) anteriormente preparado, obteniendo de esta forma un vector de expresión de CaSR humano pcDNA3.1/Zeo(+)-hCaSR en el que el marco de lectura abierto de CaSR humano (ORF) se ha incluido en el vector pcDNA3.1/Zeo(+).

2) Preparación del vector de expresión celular de CaSR humano

El vector de expresión de CaSR se transfirió a células HEK 293 utilizando un reactivo de transfección (marca comercial registrada: FuGene 6, fabricado por Roche Diagnostics). Tras la transferencia génica, se cultivó esta en medio DMEM (fabricado por Invitrogen) que contenía 40 µg/ml de Zeocina (marca comercial registrada) (fabricado por Invitrogen) y suero de feto bovino al 10 % a 37 °C durante 2 semanas en presencia de CO₂ al 5 %, obteniendo de esta forma clones resistentes a zeocina. Se obtuvo un clon HEK 293 que expresaba de manera estable CaSR a partir de estos clones mediante selección utilizando como índice la sensibilidad al Ca²⁺ extracelular.

3) Ensayo de actividad agonista de CaSR humano

Las células HEK 293 que expresaban de forma estable CaSR humano se inocularon en placas de 96 pocillos de fondo transparente de color negro revestidos con poli-D-lisina (fabricado por BD. Bioscience), solución salina equilibrada de Hanks (HBSS) (Ca²⁺ (-), Mg²⁺ (-), fabricada por Invitrogen) que contenía tampón HEPES (ácido 2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]etanosulfónico) 20 mM (pH 7,4), probenecid 2,5 mM (fabricado por Sigma) y se preparó albúmina de suero bovino al 0,1 % como tampón de lavado. Tras la inoculación y el posterior cultivo durante la noche, se descartó el medio, el tampón de lavado se suplementó con CaCl₂ 1 mM y Fluo-3 AM 10 µM (marca comercial, fabricado por DOJINDO) se añadió al anterior en 100 µl en partes por pocillo, y a continuación la incubación se llevó a cabo a 37 °C durante 1 hora en presencia de CO₂ al 5%. Se lavó este dos veces con 200 µl del tampón de lavado, se sustituyó por 100 µl del tampón de lavado suplementado con CaCl₂ 0,5 mM y se dejó reposar durante 10 más, y a continuación, se detectó la sensibilidad de cada compuesto a evaluar utilizando un lector de placas para el uso del análisis de imágenes por fluorometría (marca comercial registrada: FLIPR, fabricado por Molecular Devices). En esta línea, el compuesto a evaluar se usó diluyendo opcionalmente con el tampón de lavado suplementado con Ca²⁺ 0,5 mM.

Se calculó la fuerza de la actividad agonista de CaSR humano de cada compuesto a evaluar definiendo el grupo disolvente como 0% y el Ca²⁺ 2 mM en el grupo de concentración final como 100%, y se calculó la concentración del compuesto que mostraba una actividad del 50 % (CE₅₀) a partir de una curva de concentración-actividad mediante el método de mínimos cuadrados.

Como resultado, se ha desvelado que los compuestos de la invención tienen una fuerte actividad agonista de CaSR humano. En la Tabla 1 se muestran las fuerzas de la actividad de los compuestos típicos de la invención.

[Tabla 1]

Ejemplo N°	CE ₅₀ (nM)
31	3,6
33	2,3
41	4,9
45	3,1
48	4,0
53	5,2
98	5,2
109	28
116	17
130	15
133	6,9
171	16
174	3,4
179	0,77
183	3,5

Ensayo 2. Medida de la concentración de calcio en plasma y de la concentración de PTH en plasma de rata

Los compuestos de la invención se administraron a ratas, y se examinaron sus influencias sobre la concentración de calcio en plasma y la concentración de PTH en plasma. El ensayo se llevó a cabo mediante una única administración oral de los compuestos a 5 o 6 ratas macho normales.

Como grupo de vehículo, se administró una solución MC preparada añadiendo una solución de metil celulosa al 0,5 % (MC) o etanol hasta una concentración final de 5 % a una dosis de 5 ml/kg. Como control comparativo, se disolvió cinacalcet en la solución MC y se administró a una dosis de 3 mg/kg. Cada uno de los compuestos de la invención se

disolvió o suspendió en la solución MC, o se disolvió en etanol y a continuación se diluyó con la solución MC según exigía la situación, y se administró a una dosis de 1,3 o 10 mg/kg.

- 5 Las muestras de sangre se extrajeron del plexo venoso orbital bajo anestesia de éter antes de la administración y 2 horas, 4 horas, u 8 horas en algunos casos, tras la administración, y se midió la concentración de calcio en plasma utilizando Calcium E-Test Wako (fabricado por Wako Pure Chemical Industries), y la concentración de PTH en plasma utilizando un Kit Rat Intact PTH ELISA Kit (fabricado por Immutopics) o el Kit Rat Bioactive Intact PTH ELISA Kit (fabricado por Immutopics).
- 10 Como resultado, fue posible confirmar que los compuestos de la invención tienen la acción de reducir los niveles de calcio en plasma y de PTH en plasma mediante el ensayo *in vivo*. En la Tabla 2 se muestran los resultados de los compuestos típicos de la invención.

[Tabla 2]

Ejemplo N°	Relación de reducción de la concentración de calcio en plasma de rata (%) 4 horas después de la administración
33	21
109	17
116	18
133	20*
171	20
183	20
* Ejemplo 133 administración oral de solo 1 mg/kg, otros compuestos tienen una administración oral de 3 mg/kg	

15

Ensayo 3. Ensayo de inhibición de CYP2D6 humano

Se llevó a cabo la evaluación de la actividad inhibidora de CYP2D6 midiéndola de acuerdo con ello, de forma aproximada, con un patrón ("Drug Metabolism and Disposition", 2001, vol. 29, p. 1196 - 1200).

20

Las concentraciones finales de los reactivos en la solución de la reacción enzimática fueron respectivamente ser a CYP2D6 = 7,5 pmol/ml (fabricado por BD Gentest, N° de Cat: 456217), sistema de regeneración de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato de tipo reducido (NADPH) (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato 0,0081 mM (NADP+), glucosa-6-fosfato 0,41 mM, MgCl₂ 0,41 mM, 0,41 U/ml glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), y un sustrato de fluorescencia AMMC = 1,5 μ M, tampón fosfato de potasio 100 mM, (pH 7,4). Cada compuesto se preparó en una solución de acetonitrilo al 50% y se añadió a la solución de la reacción enzimática (concentración final de acetonitrilo 2,5%). Se llevó a cabo la reacción enzimática a 37 °C durante 30 minutos, la reacción se detuvo utilizando un líquido de detención (tris(hidroximetil)aminometano (base Tris):acetonitrilo 0,1 M = 20:80), y a continuación se midió la intensidad de la fluorescencia. Se calculó la concentración que mostraba una inhibición del 50% (CI₅₀) a partir de la intensidad de la fluorescencia obtenida de esta manera, definiendo la actividad enzimática en el momento en que no había adición del compuesto como 100%.

25

30

Como resultado, se ha desvelado que los compuestos de la invención tienen una fuerte actividad inhibidora de CYP2D6 humano. En la Tabla 3 se muestran las fuerzas de inhibición de CYP2D6 de los compuestos típicos de la invención.

35

[Tabla 3]

Ejemplo N°	CI ₅₀ (μ M)
31	≥ 6
41	≥ 6
45	≥ 6
98	≥ 6
109	≥ 6
116	≥ 6
179	≥ 6
183	≥ 6

Mejor modo de llevar a cabo la invención

40

Lo sucesivo describe la invención en detalle.

En esta descripción, el término "alquilo" significa una cadena de hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificada.

- 45 The "alquilo inferior" significa un alquilo C₁₋₆. Por ejemplo, se pueden citar metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, terc-butilo y similares. Se prefieren metilo, etilo, propilo e isopropilo.

The "alqueno inferior" significa un alqueno C_{2-6} . Su doble enlace puede estar en una posición opcional, y puede tener dos o más dobles enlaces. Por ejemplo, se pueden citar vinilo, 1-propeno, alilo, buteno, penteno, hexeno, isopropeno y similares. Se prefieren vinilo y alilo.

- 5 El "alqueno inferior" significa un grupo divalente resultante de la eliminación de un átomo de hidrógeno opcional del "alqueno inferior" anteriormente mencionado. Por ejemplo, se pueden citar metileno, etileno, propileno, butileno, metilmetileno, dimetilmetileno y similares. Se prefieren metileno, etileno y propileno.

- 10 El "alqueno inferior" significa un grupo divalente resultante de la eliminación de un átomo de hidrógeno opcional del "alqueno inferior" anteriormente mencionado. Por ejemplo, se pueden citar vinileno, propenileno, butenileno y similares. Se prefieren vinileno y propenileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br e I.

- 15 El "halógeno de alqueno inferior" significa un alqueno inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo, se pueden citar fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo y trifluoroetilo. Se prefieren difluorometilo, trifluorometilo y difluoroetilo.

- 20 El "cicloalquilo" es un cicloalquilo C_{3-12} que puede formar un anillo de tipo puente o un anillo de tipo espiro y puede tener uno o dos dobles enlaces. Por ejemplo, se pueden citar ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, ciclohexenilo, norbomenilo y similares. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo.

- 25 El "arilo" significa arilo C_{6-14} monocíclico a tricíclico. Además, un anillo de cicloalquilo C_{5-8} puede ser un anillo condensado con fenilo. Por ejemplo, se pueden citar fenilo, naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, azuleno y similares. Se prefieren fenilo y naftilo.

- 30 El "heterociclo" significa un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros, un heterociclo bicíclico de 8 a 14 miembros o un heterociclo tricíclico de 11 a 20 miembros, que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N. También, una parte de los anillos de los heterociclos bicíclicos y tricíclicos anteriormente mencionados puede ser un anillo de cicloalquilo C_{5-8} . Además, puede formar un óxido o dióxido en el que el átomo S o N del anillo se oxida, y puede formar un anillo de tipo puente o un anillo de tipo espiro. Los ejemplos ilustrativos del heterociclo monocíclico incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolidinilo, dihidropiridilo, dihidropirrolilo, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, homopiperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, cromanilo, dioxolanilo, diazepinilo, homomorfolinilo y similares. Los ejemplos ilustrativos del heterociclo bicíclico incluyen benzofuranilo, indolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, dihidrobenzodioxinilo y similares. Los ejemplos ilustrativos del heterociclo tricíclico incluyen carbazolilo, acridinilo y similares. Como heterociclo de tipo puente, se pueden ejemplificar 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo y similares. Se prefieren pirrolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, diazepinilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, indolilo, benzotienilo y quinolinilo.

- 45 El término "puede estar sustituido" significa "no sustituido" o "sustituido con 1 a 5 grupos sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes".

- 50 Como grupo sustituyente aceptable por el término "puede estar sustituido" de acuerdo con esta descripción, puede ser cualquier grupo que se use generalmente en dicho campo técnico como un grupo sustituyente del grupo respectivo. Además, cuando dos o más grupos están presentes como en el caso de R^0 en $-C(O)N(R^0)_2$, los grupos respectivos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Preferentemente, el grupo sustituyente de "arilo" y "grupo heterociclo" que se puede sustituir respectivamente de acuerdo con R^1 es un grupo seleccionado entre el grupo P siguiente. Grupo P:
- 55 inferior- $C(O)OR^0$, alqueno inferior- $C(O)OR^0$, alqueno inferior- $C(O)C(R^0)_2$,
 $-O$ -alqueno inferior- $C(O)OR^0$, $-O$ -alqueno inferior- $C(O)N(R^0)_2$,
 $-OR^0$, $-O$ -halógeno de alqueno inferior, $-N(R^0)_2$, $-NR^0-C(O)R^0$, $-C(O)R^0$,
 $-C(O)OR^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-C(O)NR^0$ -alqueno inferior- $C(O)OR^0$,
 $-C(O)NR^0$ -alqueno inferior- $C(O)N(R^0)_2$,
60 $-(O)NR^0-S(O)_2$ -alqueno inferior, arilo, alqueno inferior-arilo,
 $-O$ -arilo, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_n$ -arilo y grupo heterociclo. Sin embargo, el grupo arilo y heterociclo del grupo P se pueden sustituir respectivamente con un grupo seleccionado entre el grupo P^a siguiente.
Grupo P^a: halógeno, nitro, ciano, alqueno inferior, halógeno de alqueno inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno de alqueno inferior, oxo,
 $-C(O)OR^0$ y $-C(O)N(R^0)_2$. Como grupo sustituyente del "cicloalquilo" que en el caso de R^1 puede estar sustituido se
65 prefiere un grupo seleccionado entre el grupo Q siguiente.
Grupo Q: alqueno inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno de alqueno inferior, oxo,

$-C(O)OR^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-N(R^0)_2$, $NR^0-C(O)R^0$, NR^0 -alquileo inferior- $C(O)OR^0$, NR^0 -alquileo inferior- $C(O)N(R^0)_2$, arilo y grupo heterociclo. Sin embargo, el grupo arilo y heterociclo del grupo Q se pueden sustituir respectivamente con un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado.

- 5 Preferido como el grupo sustituyentes del "alquilo C_{1-12} " y "alquileo inferior", que puede estar sustituido en el caso de R^1 es un grupo seleccionado entre el grupo G o grupo G^a siguientes.

Grupo G: halógeno, oxo, $-OR^0$, $-O$ -halógeno de alquilo inferior, $-N(R^0)_2$, $NR^0-C(O)R^0$, $-C(O)OR^0$, $-C(O)N(R^0)_2$, $-C(O)NR^0$ -alquileo inferior- $C(O)OR^0$, $-C(O)NR^0$ -alquileo inferior- $(O)N(R^0)_2$, cicloalquilo, arilo y grupo heterociclo. Sin embargo, el cicloalquilo del grupo G se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo Q, y el arilo y el grupo heterociclo se pueden sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo P.

Grupo G^a : $-O$ -arilo, $-S(O)_n$ -arilo, $-C(O)$ -arilo, $-NR^0-C(O)$ -arilo, $-C(O)NR^0$ -arilo, $-C(O)NR^0$ -(alquileo inferior que se puede sustituir con $-C(O)OR^0$)-arilo y $-C(O)NR^0$ -grupo heterociclo. Sin embargo, el grupo arilo y heterociclo del grupo G^a pueden estar respectivamente sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado.

15 El grupo sustituyente del "arilo" y el "grupo heterociclo", que puede estar respectivamente sustituido, en el que R^2 y R^3 es preferentemente un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado.

20 El grupo sustituyente del "anillo de cicloalquilo" y "el grupo heterociclo" que están formados por R^2 y R^3 junto con el átomo de carbono al cual están unidos es preferentemente un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado.

25 El grupo sustituyente del "arilo" y el "grupo heterociclo", que puede estar respectivamente sustituido, en el que R^4 es preferentemente halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior, halógeno de alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halógeno de alquilo inferior, oxo, $-C(O)OR^0$, $-C(O)N(R^0)_2$ o $-arilo-O-$.

30 Se describe una realización preferida de la invención en lo sucesivo. Se prefiere como R^1 un alquilo inferior, un cicloalquilo, un grupo arilo o heterociclo, que está sustituido con $-CO_2H$ y se puede sustituir adicionalmente, o un alquileo inferior-grupo arilo o heterociclo, que está sustituido con $-CO_2H$ y se puede sustituir adicionalmente). Se prefiere más un alquileo inferior- $-CO_2H$, cicloalquilo sustituido con $-CO_2H$, fenilo sustituido con $-CO_2H$ y se puede sustituir con un grupo seleccionado entre la clase que consiste en halógeno, halógeno de alquilo inferior y $-O$ -alquilo inferior, se prefiere adicionalmente fenilo que está sustituido con $-CO_2H$ y se puede sustituir adicionalmente con un grupo seleccionado entre la clase que consiste en halógeno, halógeno de alquilo inferior y $-O$ -alquilo inferior.

35 Se prefiere que X sea un enlace simple, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$ o $-OC(O)-$, se prefiere más $-OC(O)-$.

Se prefiere que A y B sean cada uno independientemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$, más preferentemente $-CH_2-$.

40 Se prefiere que R^2 sea H, un alquilo o un arilo inferior que puede estar sustituido, más preferentemente un halógeno, un alquilo o fenilo inferior que se puede sustituir con un halógeno de alquilo inferior, adicionalmente fenilo preferentemente no sustituido.

Se prefiere que R^3 sea H o un alquilo inferior, más preferentemente H.

45 Se prefiere que R^4 sea un arilo que se pueda sustituir, más preferentemente un arilo que se pueda sustituir con un $-O$ -alquilo inferior, preferentemente de forma adicional naftilo o fenilo sustituido con $-O$ -alquilo inferior, de forma aún más preferente 1-naftilo o 3-metoxifenilo.

Se prefiere como R^5 un alquilo inferior, más preferentemente metilo.

50 Se prefiere que R^6 sea H.

Lo más deseable es un compuesto que consiste en una combinación de los grupos preferidos anteriormente mencionados.

55 Además, se muestra a continuación otra realización preferida del compuesto de la invención representado por la fórmula general (I).

(1) Un compuesto descrito en (1), donde R^6 es H.

(2) Un compuesto descrito en (1), donde A y B son $-CH_2-$.

(3) Un compuesto descrito en (2), donde R^6 es H.

(4) Un compuesto descrito en (3), donde R^3 es H.

(5) Un compuesto descrito en (4), donde R^4 es un arilo que se puede sustituir con un $-O$ -alquilo inferior.

(6) Un compuesto descrito en (5), donde R^2 es fenilo que se puede sustituir con un grupo seleccionado entre la clase que consiste en halógeno, alquilo inferior y halógeno de alquilo inferior.

(7) Un compuesto descrito en (6), donde R^1-X- es HO_2C -alquileo inferior- $OC(O)-$; HO_2C -alquileo inferior- $C(O)-$;

(cicloalquilo sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}-\text{OC}(\text{O})-$; (cicloalquilo sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}-\text{C}(\text{O})-$; fenilo que está sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}$ y se puede sustituir adicionalmente con un grupo que consiste en halógeno, halógeno de alquilo inferior y $-\text{O}-\text{alquilo}$ inferior; (fenilo que está sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}$ y se puede sustituir adicionalmente con un grupo que consiste en halógeno, halógeno de alquilo inferior y $-\text{O}-\text{alquilo}$ inferior)- $\text{OC}(\text{O})-$; o (fenilo que está sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}$ y que se puede sustituir adicionalmente con un grupo que consiste en halógeno, halógeno de alquilo inferior y $-\text{O}-\text{alquilo}$ inferior)- $\text{NHC}(\text{O})-$.

(8) Un compuesto descrito en la fórmula (I), que se selecciona entre el grupo que consiste en

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,
 Ácido
 3-(((5-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)-2-furil)tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 6-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il)-6-oxohexanoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)benzoico,
 Ácido 3,3-dimetil-5-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)-5-oxopentanoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)benzoico,
 Ácido 2,2-dimetil-5-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)-5-oxopentanoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il)-
 carbonil)oxi)benzoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(3-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(3-metilfenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,
 Ácido 3,5- difluoro-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)benzoico,
 Ácido 3-metoxi-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)-benzoico,
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-benzotien-3-il)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,
 Ácido
 5-(((3S,4S)-3-(3-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-5-oxo-pentanoico,
 Ácido 3-metoxi-4-(((3S,4S)-3-(3-metilfenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il]
 carbonil)amino)benzoico,
 Ácido 3,5-difluoro-4-(((3S,4S)-3-(3-metilfenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-benzoico,
 (1R)-1-(1-naftil)-N-(((3S,4S)-4-fenil-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]pirrolidin-3-il)metil)etanamina,
 Ácido 2,2-dimetil-5-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)-5-oxohexanoico,
 Ácido 3-metil-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)-benzoico,
 Ácido 3-cloro-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)-benzoico,
 Ácido 3-fluoro-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)-benzoico,
 Ácido
 5-(((3S,4S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico,
 y
 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-3,5-difluorobenzoico, o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención existen en formas de isómeros o tautómeros geométricos, dependiendo en algunos casos del tipo de grupos sustituyentes, y se incluyen en la invención los homólogos separados de estos isómeros o sus mezclas.

Asimismo, como los compuestos de la invención tienen carbonos asimétricos, pueden estar presentes isómeros ópticos (R) y (S) según lo citado. La invención incluye mezclas y los homólogos separados de estos isómeros ópticos.

Además, se incluyen también en la invención profármacos farmacológicamente aceptables. El profármaco farmacológicamente aceptable es un compuesto de la invención que tiene un grupo que se puede convertir en NH_2 , OH , CO_2H o similares mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupos capaces de formar un profármaco incluyen aquellos descritos en "Progress in Medicine", Life Science Medica, 1985, vol. 5, p. 2157 - 2161 y "Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Medicines) (vol. 7) Bunshi Sekkei (Molecular Design)", Hirokawa Shoten, 1990, p. 163 - 198.

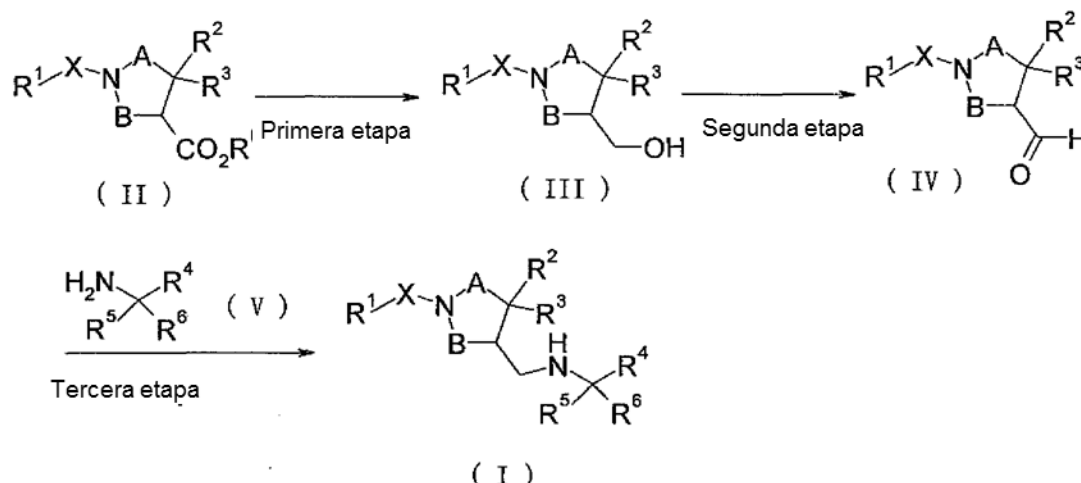
Los compuestos de la invención forman algunas veces sales de adición de ácido o sales con bases dependiendo del tipo de grupos sustituyentes. dichas sales son sales farmacológicamente aceptables, y sus ejemplos ilustrativos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares) y con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares), sales con bases inorgánicas (por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares) y bases orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares), sales de amonio y similares.

Además, la invención incluye también diversos hidratos y solvatos de los compuestos (I) y sus sales y sus sustancias polimórficas.

(Métodos de producción)

Los compuestos (I) de la invención y sus sales farmacológicamente aceptables pueden producirse aplicando diversos métodos sintéticos conocidos utilizando sus núcleos básicos o sus características basadas en el tipo de grupos sustituyentes. En este caso, dependiendo del tipo de grupo funcional, es algunas veces eficaz a la vista de las técnicas de producción proteger dicho grupo funcional con un grupo protector adecuado o sustituir este por un grupo que se puede convertir fácilmente en dicho grupo funcional, durante las etapas comprendidas entre los materiales de partida y los compuestos intermedios. Los ejemplos de dicho grupo funcional incluyen grupo amino, grupo hidroxilo, grupo carboxilo y similares, y como sus grupos protectores, se pueden ejemplificar los grupos protectores descritos, por ejemplo en "Protective Groups in Organic Synthesis", editado por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, (USA), 3ª edición John Wiley & Sons, 1999, que se pueden seleccionar y usar opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción. Mediante dicho método, se puede obtener el compuesto deseado introduciendo dicho grupo protector para llevar a cabo la reacción, y a continuación eliminando el grupo protector o convirtiéndolo en un grupo deseado según la ocasión lo requiera. Además, se pueden producir profármacos de los compuestos (I) de la invención introduciendo un grupo especificado durante las etapas comprendidas entre los materiales de partida y los compuestos intermedios, de forma similar a los grupos protectores anteriormente mencionados, o llevando a cabo la reacción usando los compuestos (I) obtenidos de la invención. La reacción se puede llevar a cabo empleando métodos generales de esterificación, amidación, formación de carbamato, deshidratación y similares convencionalmente conocidos por los expertos en la materia.

(Método de producción 1)



Primera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (III) reduciendo un compuesto (II). Como reacción de reducción de esta etapa, se puede emplear una reacción de reducción usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede llevar a cabo esto bajo enfriamiento o calentamiento a temperatura de reflujo en un disolvente inerte a la reacción, tal como hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno y similares), éteres (por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), dioxano y similares), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidiona (NMP), dimetil sulfóxido (DMSO), acetonitrilo, alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol y similares), agua y similares, usando cantidades de equimolares a en exceso de un agente reductor como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio o similares.

Segunda etapa:

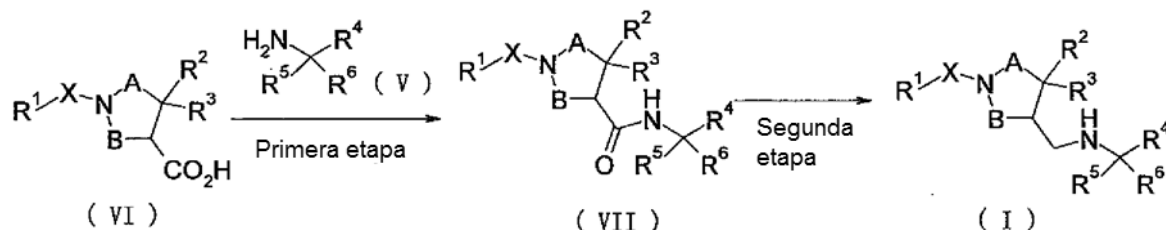
Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (IV) oxidando el compuesto (III). Como reacción de oxidación de esta etapa, se puede emplear una reacción de oxidación usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden emplear los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 23 (1992) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, y similares. Preferentemente, esto se puede llevar a cabo mediante la oxidación de Swern, que es un método en el que los tratamientos con cantidades de equimolares a en exceso de DMSO y cloruro de oxalilo y posteriormente con trietilamina se llevaron a cabo con enfriamiento en un disolvente de reacción inerte tal como los éteres anteriormente mencionados, hidrocarburos halogenados y similares.

Tercera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I) de la invención llevando a cabo la alquilación reductora de un

compuesto (V) con el compuesto (IV). Como reacción de alquilación reductora de esta etapa, se puede emplear una reacción de alquilación reductora usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 20 (1992) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, y similares. Es deseable llevar a cabo la reacción con enfriamiento, temperatura ambiente o temperatura de reflujo sin disolvente o en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato de etilo y similares), éteres, alcoholes, ácido acético y similares, usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o una resina de poliestireno que transporta un agente reductor, tal como MP-triacetoxiborohidruro (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.), o similares. Dependiendo del compuesto, es algunas veces ventajoso llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido tal como un ácido mineral (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o similares) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético o similares), o cloruro de titanio (IV), ortotitanato de tetraisopropilo o ácidos de Lewis similares. Además, se puede llevar a cabo también la alquilación reductora desde temperatura ambiente a temperatura de reflujo en condiciones de presión o de presurización ordinarias en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente citados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, ácido acético y similares, por ejemplo, utilizando paladio/carbono, níquel de Raney, platino o similares como catalizador. Dependiendo del compuesto, es algunas veces ventajoso el avance suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido (preferentemente, ácido clorhídrico, ácido acético o similares). En algunos casos, es deseable utilizar una resina de poliestireno que incluye isocianato, tal como isocianato de PS (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) o similares, para eliminar la amina en exceso tras la finalización de la reacción. Además, dependiendo del compuesto, se puede llevar a cabo una reacción de reducción tras el aislamiento de la imina como el intermedio de reacción.

(Método de producción 2)



Primera etapa:

Esta etapa es un método para obtener un compuesto (VII) mediante una reacción de amidación de un compuesto (VI) con el compuesto (V). Se puede llevar a cabo la reacción de amidación de esta etapa dejando que el compuesto de ácido carboxílico (VI) o uno de sus derivados reactivos reacciones con el compuesto de amina (V). Los ejemplos de dicho derivado reactivo incluyen un haluro ácido (cloruro ácido, bromuro ácido o similares), un anhídrido ácido (anhídrido ácido mezclado obtenido mediante la reacción con clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de bencilo, clorocarbonato de fenilo, ácido p-toluensulfónico, ácido isovalérico o similares, o un anhídrido ácido simétrico), un éster activo (un éster que se puede preparar usando fenol, que se puede sustituir con un grupo atractor de electrones (por ejemplo, grupo nitro, átomo de flúor o similares), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N-hidroxisuccinimida (HONSu) o similares), un derivado reactivo que se puede preparar utilizando carbonildiimidazol (CDI), un éster de alquilo inferior, una azida ácida y similares. Estos derivados reactivos se pueden producir mediante métodos normalizados.

Se puede llevar a cabo la reacción usando una cantidad equimolar del compuesto de ácido carboxílico (VI) o uno de sus derivados reactivos y el compuesto de amina (V), o uno de ellos en una cantidad en exceso, con enfriamiento o calentamiento en un disolvente inerte tal como hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, DMF, DMA, NMP, acetato de etilo, acetonitrilo o similares. Dependiendo del tipo de derivados reactivos, es algunas veces ventajoso el avance suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de una base (preferentemente, trietilamina, diisopropilietilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares). La piridina puede servir también como disolvente.

Cuando se usa un ácido carboxílico libre, es deseable usar un agente de condensación (N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-[3-(dimetilamino)propil]-etilcarbodiimida (WSC), 1,1'-carbonilbisimidazol (CDI), carbonato de N,N'-disuccinimidilo, reactivo Bop (fabricado por Aldrich, EE.UU.), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrafluoroborato de tetrametiluronio (TB-TU), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU), azida del ácido difenilfosfórico (DPPA), oxiclورو de fósforo, triclورو de fósforo, trifenilfosfina/N-bromosuccinimida o similares, o un poliestireno que transporta un agente de condensación tal como PS-carbodiimida (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) o resina PL-DCC (fabricada por Polymer Laboratories, Reino Unido).

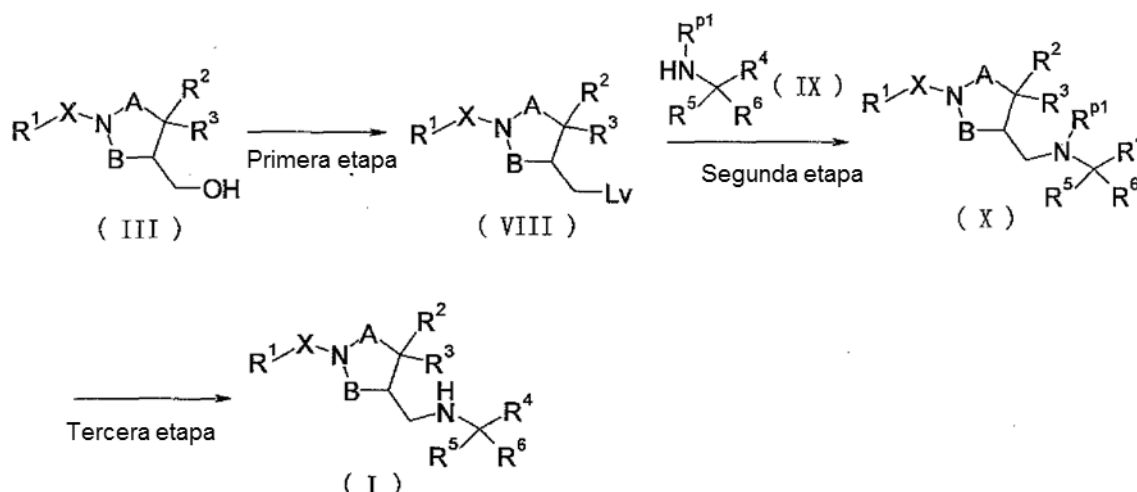
Dependiendo del tipo de reacción, es algunas veces ventajoso para la aceleración de la reacción usar adicionalmente un aditivo (por ejemplo, HONSu, HOBt o similares). Asimismo, en algunos casos, es deseable utilizar una resina de

poliestireno que incluye isocianato, tal como isocianato de PS (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) o similares, para eliminar la amina en exceso tras la finalización de la reacción. Además, es deseable en algunos casos usar una resina de poliestireno que transporta una sal de amonio cuaternario, tal como carbonato de MP (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) o similares, para eliminar el ácido carboxílico en exceso, el aditivo anteriormente mencionado y similares tras la finalización de la reacción.

Segunda etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I) de la invención reduciendo el compuesto (VII). Como reacción de reducción de esta etapa, se puede emplear una reacción de reducción usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 20, p. 282 (1992) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, y similares. Es deseable llevar a cabo la reacción a desde enfriamiento a temperatura de reflujo en un disolvente inerte para la reacción, tal como los éteres anteriormente mencionados, hidrocarburos aromáticos o similares, usando cantidades de equimolares a en exceso de un complejo de borano-dimetilsulfóxido o hidruro de aluminio litio como el agente reductor.

(Método de producción 3)



(En la fórmula, Lv representa un grupo saliente, y R^{p1} un grupo protector, se aplicará lo mismo a partir de ahora en el presente documento).

Primera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (VIII) convirtiendo el compuesto (III) con un grupo saliente. El grupo saliente representado por Lv puede ser cualquier grupo saliente que se usa generalmente en la reacción de sustitución nucleofílica, y halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o similares); sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo o similares); sulfonilo (por ejemplo, alquilsulfonilo inferior, arilsulfonilo o similares); y los similares se pueden usar adecuadamente.

Por ejemplo, como reacción de halogenación, se puede emplear una reacción de halogenación usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 19 (1992) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, y similares. Por ejemplo, se puede usar N-bromosuccinimida como el agente de halogenación en presencia de 2,2'-azobisisobutironitrilo o peróxido de benzoílo. La reacción se puede llevar a cabo desde enfriamiento a temperatura de reflujo en un disolvente de reacción inerte tal como hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo, piridina, agua o similares anteriormente mencionados.

Por ejemplo, como esterificación de ácido sulfónico, se pueden emplear las condiciones de esterificación del ácido sulfónico descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado. Además, esto se puede obtener llevando a cabo la reacción en condiciones normalizadas para formar el éster del ácido trifluorometano sulfónico (por ejemplo, a una temperatura entre enfriamiento y temperatura ambiente, preferentemente aproximadamente $0^\circ C$, con anhídrido del ácido trifluorometano sulfónico en un disolvente de halogenación en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, N,N-(diisopropil)etilamina (DIEA) o similares).

Segunda etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (X) alquilando el compuesto (III) con un compuesto de amina (IX) protegido con R^{p1} . El grupo protector representado por R^{p1} puede ser cualquier grupo protector que se use generalmente en la reacción de sustitución nucleofílica, y se puede usar de forma adecuada carbonilo (por ejemplo, trifluoroacetilo o similares); oxycarbonilo (por ejemplo, t-butilcarboxilo, bencilcarboxilo o similares); sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-nitrofenilsulfonilo, 2,4-dinitrosulfonilo o similares) y similares. El compuesto de amina protegida (IX) se puede producir mediante los métodos generalmente utilizados por los expertos en la materia para proteger el grupo amino. Por ejemplo, este se puede producir mediante el método de carboxamidación, carbamación o sulfonamidación descrito en la "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionada. Además, el compuesto (IX) en el que R^{p1} es trifluorometanosulfonilo se puede producir en las condiciones de sulfonamidación del trifluorometano utilizadas generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, esto se puede producir a una temperatura de entre enfriamiento a temperatura ambiente, preferentemente aproximadamente 0 °C, utilizando anhídrido del ácido trifluorometano sulfónico en un disolvente de halogenación en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, N,N-(diisopropil)etilamina (DIEA) o similares.

Dado que en la reacción de alquilación de esta etapa, se puede usar generalmente una reacción de alquilación usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo sin disolvente o en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona y similares), DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo o similares, o en un disolvente tal como alcoholes o similares. Dependiendo del compuesto, es algunas veces ventajoso el avance suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica (se usa adecuadamente trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares) o una base de sal metálica (carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de potasio o similares). Además, se puede llevar a cabo la alquilación que usa un compuesto (IX) en el que R^{p1} es sulfonilo, de acuerdo con, por ejemplo, el método de Fukuyama et al. ("Chemical Communications", 2004, p.353 - 359) o similares.

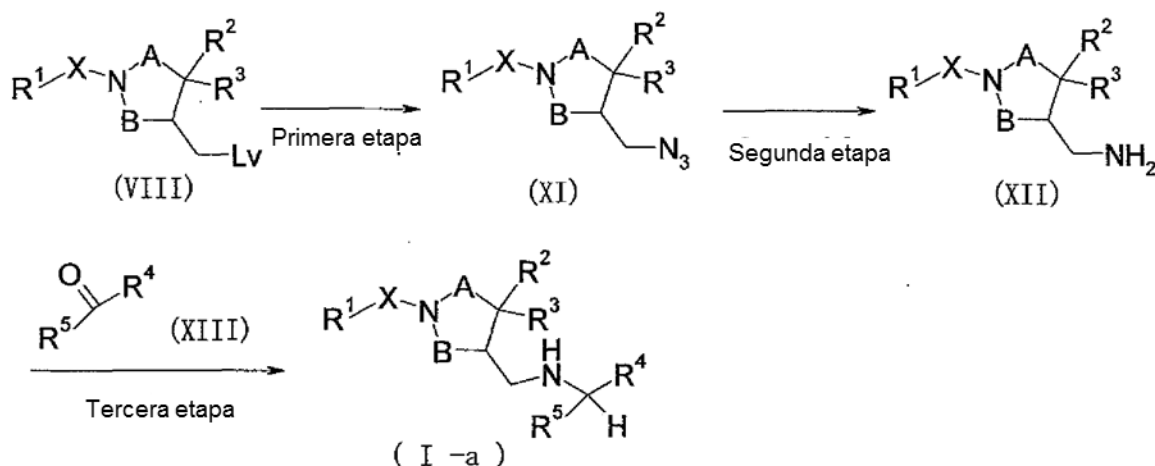
Dependiendo del compuesto, el compuesto (I) de la invención se puede obtener directamente usando un compuesto de amina sin proteger en vez del compuesto (IX).

Tercera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I) de la invención desprotegiendo el compuesto (X).

La desprotección de esta etapa se puede llevar a cabo empleando una condición de desprotección que se usa generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden emplear las condiciones para la decarboxamidación, decarbamación o desulfonamidación descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado. Además, cuando R^{p1} es un grupo p-nitrofenilsulfonilo o un grupo 2,4-dinitrosulfonilo, se puede llevar a cabo la desprotección de acuerdo con, por ejemplo, el método de Fukuyama et al. ("Chemical Communications", 2004, p.353 - 359) o similares.

(Método de producción 4)



Primera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (XI) llevando a cabo la oxidación del compuesto (VIII). Se puede usar generalmente como reacción de azidación una reacción de azidación usada generalmente por los expertos en la

materia. Por ejemplo, se pueden emplear los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 20. p.416 (1992) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, y similares.

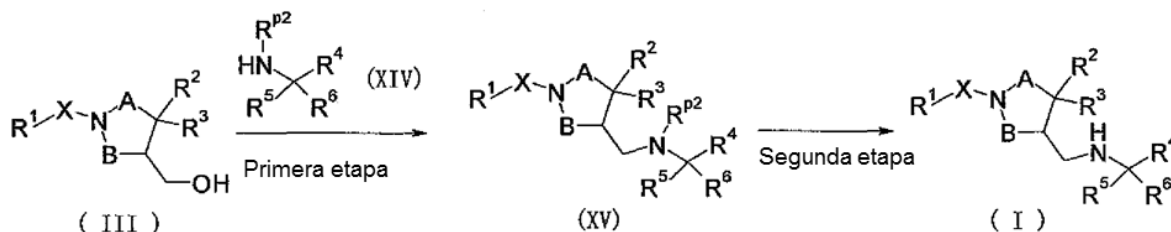
Segunda etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (XII) reduciendo el compuesto (XI). Como reacción de reducción se puede usar una reacción de reducción usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden citar, una reducción catalítica que utiliza un catalizador de paladio (por ejemplo, catalizador de Lindlar o similares), Ni Raney o similares, una reducción por un hidruro metálico (por ejemplo, hidruro de aluminio litio o similares), una reducción mediante trifenilfosfina o similares, y los similares. esto se puede llevar a cabo a desde enfriamiento a temperatura de reflujo usando cantidades de equimolares a en exceso de estos reactivos reductores en el disolvente de reacción inerte tales como los anteriormente mencionados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo, alcoholes, agua y similares.

Tercera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I-a) de la invención llevando a cabo la alquilación reductora de un compuesto (XII) con el compuesto (XIII). Se puede llevar a cabo la reacción de alquilación reductora de la misma manera que la tercera etapa del método de producción 1 anteriormente mencionado.

(Método de producción 5)



(En la fórmula, R^{p2} significa un grupo protector. Se aplicará lo mismo a partir de ahora en el presente documento).

Primera etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (XV) convirtiendo el grupo alcohol del compuesto (III) mediante la reacción de Mitsunobu.

El grupo protector representado por R^{p2} puede ser cualquier grupo protector que se use generalmente introduciendo un compuesto de amina en su derivado reactivo mediante la reacción de Mitsunobu, y un sulfonilo tal como metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-nitrofenilsulfonilo, 2,4-dinitrosulfonilo o similares o los similares que se pueden usar adecuadamente. Se puede llevar a cabo la protección del compuesto de amina de la misma manera que la segunda etapa del método de producción 3 anteriormente mencionado.

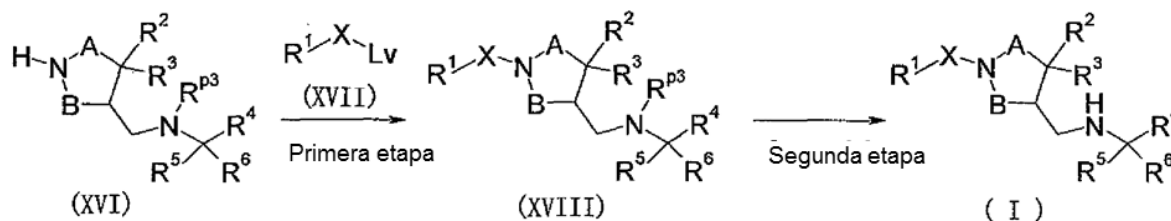
Como en la reacción de Mitsunobu, se puede emplear una reacción de reducción usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden citar, el método descrito en un artículo en colaboración "New Mitsunobu reagent" notificado por Tsunoda et al. en el "Kenkyu Happyo (distribuido para investigación)" (publicado en julio de 2004) (<http://www.tokyokasei.co.jp/kikou/bun/123dr.pdf>), insertada en la página web del Tokyo Kasei Kogyo (<http://www.tokyokasei.co.jp/index-j.html>), que se puede emplear. Además, esto se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de Fukuyama et al. ("Chemical Communications", 2004, p.353 - 359) o similares. La reacción se puede llevar a cabo desde enfriamiento a temperatura de reflujo utilizando el compuesto de alcohol (III) y un derivado reactivo (XIV) del compuesto de amina en cantidades equimolares, o uno de ellos en una cantidad en exceso, sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como los anteriormente mencionados hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres y similares.

Segunda etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I) de la invención desprotegiendo el compuesto (XV).

Se puede llevar a cabo la desprotección del compuesto de amina de la misma manera que la tercera etapa del método de producción 3 anteriormente mencionado.

(Método de producción 6)



(En la fórmula, R^{p3} significa un grupo protector. Se aplicará lo mismo a partir de ahora en el presente documento).

- 5 El grupo protector representado por R^{p3} puede ser cualquier grupo amino-grupo protector usado generalmente por los expertos en la materia, y se puede usar de forma adecuada carbonilo (por ejemplo, trifluoroacetilo o similares); oxicarbonilo (por ejemplo, t-butilcarboxilo, bencilcarboxilo o similares); sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo, p-toluensulfonilo, trifluorometanosulfonilo, p-nitrofenilsulfonilo, 2,4-dinitrosulfonilo o similares) y se pueden usar
10 adecuadamente los similares. Se puede llevar a cabo la protección del compuesto de amina de la misma manera que la segunda etapa del método de producción 3 anteriormente mencionado.

5-a: Un caso en el que X es un enlace simple

- 15 Esta etapa es una etapa para obtener un compuesto (XVIII) alquilando un compuesto (XVI) y un compuesto (XVII). Se puede llevar a cabo la reacción de alquilación de esta etapa de la misma manera que la tercera etapa del método de producción 1 anteriormente mencionado y de la segunda etapa del método de producción 3 anteriormente mencionado.

- 20 5-b: Un caso en el que X es -C(=O)- o -S(O)₂-
Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (XVIII) acilando o sulfonilando el compuesto (XVI) y el compuesto (XVII). Se pueden emplear las condiciones de acilación y de sulfonilación descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado.

- 25 5-c: Un caso en el que X es un enlace carbamato

- Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (XVIII) haciendo que reaccione el compuesto de amina (XVI) con el agente de carbamación (XVII), efectuando de este modo la carbamación. Por ejemplo, se pueden emplear los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 20, p. 355 - 365 (1992)
30 (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, se pueden emplear las condiciones de carbamación descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionado. La reacción se puede llevar a cabo desde enfriamiento a temperatura de reflujo utilizando el compuesto de amina (XVI) y el agente de carbamación (XVII) en cantidades equimolares, o uno de ellos en una cantidad en exceso, en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente citados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, cetonas,
35 DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo, piridina, agua y similares. Los ejemplos del agente de carbamación (XVII) incluyen un haluro ácido (cloroformiato o similar), un anhídrido ácido (un anhídrido ácido mezclado obtenido mediante la reacción con clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de bencilo, clorocarbonato de fenilo, ácido p-toluensulfónico, ácido isovalérico o similares, o un anhídrido ácido simétrico), un éster activo (un éster que se puede preparar usando fenol, que se puede sustituir con un grupo atractor de electrones (por ejemplo, grupo nitro, átomo de flúor o similares),
40 CDI, HONSu o similares) y los similares. Se pueden producir sus derivados reactivos en el método normalizado. Dependiendo del compuesto, es algunas veces ventajoso el avance suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica (triethylamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares) o una base de sal metálica (carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de potasio o similares). Se puede llevar a
45 cabo la preparación del agente de carbamación utilizando p-nitrofenol o CDI y la carbamación, por ejemplo, de acuerdo con el método de Vatele et al. ("Tetrahedron", 2004, vol. 60, p. 4251 - 4260) o similares. Asimismo, se puede llevar a cabo la preparación del agente de carbamación utilizando HONSu, por ejemplo, y la carbamación, de acuerdo con el método de Ghosh et al. ("Tetrahedron Letters", 1992, vol. 33, p. 2781 - 2784) o similares.

- 50 5-d: Un caso en el que X es un enlace urea

- Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (XVIII) permitiendo que reaccione el compuesto de amina (XVI) con el agente de ureación (XVII), efectuando por tanto la ureación. Por ejemplo, se pueden emplear los métodos descritos en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (4ª edición)", vol. 20, p. 355 - 365 (1992)
55 (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, o similares. La reacción se puede llevar a cabo a desde enfriamiento a temperatura de reflujo utilizando el compuesto de amina (XVI) y el agente de ureación (XVII) en cantidades equimolares, o uno de ellos en una cantidad en exceso, en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente citados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, cetonas,

DMF, DMA, NMP, DMSO, acetonitrilo, piridina, agua y similares. Dependiendo del compuesto, es algunas veces ventajoso el avance suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica (triethylamina, diisopropyletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina o similares) o una base de sal metálica (carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, terc-butóxido de potasio o similares).

Los ejemplos del agente de ureación incluyen un haluro ácido (por ejemplo, cloroformiato o similar), un anhídrido ácido (por ejemplo, un anhídrido ácido mezclado obtenido mediante la reacción con clorocarbonato de etilo, clorocarbonato de bencilo, clorocarbonato de fenilo, ácido p-toluensulfónico, ácido isovalérico o similares, o un anhídrido ácido simétrico), un éster activo (un éster que se puede preparar usando fenol, que se puede sustituir con un grupo atractor de electrones (por ejemplo, grupo nitro, átomo de flúor o similares), CDI, HONSu o similares), una azida ácida y similares. Se pueden producir estos agentes de ureación en el método normalizado.

Por ejemplo, se puede llevar a cabo la preparación del agente de ureación y la ureación, de acuerdo con el método de Tor et al. ("Tetrahedron Letters", 2001, vol. 42, p. 1445 - 1447) o similares.

Por ejemplo, se puede llevar a cabo la preparación del agente de ureación y la ureación, de acuerdo con el método de Batey et al. ("Tetrahedron Letters", 1998, vol. 39, p. 6267 - 6270), el método de Koga et al. ("Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 1998, vol. 8, p. 1471 - 1476) y similares.

Por ejemplo, la preparación del agente de ureación utilizando HONSu y la ureación se pueden llevar a cabo de acuerdo con el método de Ogura et al. ("Tetrahedron Letters", 1983, vol. 24, p. 4569 - 4572) o similares.

Por ejemplo, la preparación del agente de ureación utilizando azida ácida y la ureación se pueden llevar a cabo de acuerdo con el método de Carceller et al. ("Journal of Medicinal Chemistry", 1996, vol. 39, p. 487 - 493), el método de Ryng et al. ("Pharmazie", 1999, vol. 54, p. 359-361) y similares.

Dependiendo del tipo de compuesto, el compuesto (I) de la invención se puede producir directamente llevando a cabo métodos similares de 5-a a 5-d utilizando el compuesto sin proteger en vez del compuesto (XVI).

Segunda etapa:

Esta etapa es una etapa para obtener el compuesto (I) de la invención desprotegiendo el compuesto (XVIII). Se puede llevar a cabo la desprotección del compuesto de amina de la misma manera que la tercera etapa del método de producción 3 anteriormente mencionado.

Método de producción 6. Otros métodos de producción

Se pueden producir compuestos de la invención que tienen diversos grupos funcionales tales como un grupo carboxilo, grupo amido, grupo hidroxilo, grupo alquilamino y similares utilizando los compuestos correspondientes de la invención que tienen un grupo éster, grupo carboxilo, grupo amino y similares como los materiales de partida y empleando un método obvio para los expertos en la materia, un método convencionalmente conocido o un método del mismo modificado.

6-a: Hidrólisis

Se puede producir un compuesto que tiene un grupo carboxilo o un grupo hidroxilo hidrolizando un compuesto que tiene un grupo carboxi esterificado. Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo de acuerdo con la reacción de desprotección descrita en la "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionada.

6-b: Amidación

Se puede llevar a cabo la amidación de la misma manera que la primera etapa del método de producción 2 anteriormente mencionado.

6-c: Alquilación

Se puede llevar a cabo la alquilación de la misma manera que, por ejemplo, en la tercera etapa del método de producción 1 anteriormente mencionado o la segunda etapa del método de producción 3 anteriormente mencionado. Asimismo, cuando se produce una amina secundaria a partir de una amina primaria, se puede emplear un método en el que se convierte una vez en un compuesto de trifluoroacetilamino, y a continuación se somete a alquilar y a posterior hidrólisis ("Tetrahedron Letters", 1978, p. 4987, o similares).

6-d: Oxidación 1

Se puede producir un compuesto que tiene aldehído oxidando el grupo hidroximetilo. Como en la reacción de oxidación, se puede emplear una reacción de oxidación de entre el grupo hidroximetilo al grupo aldehído usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, el mismo método de la segunda etapa del método de producción 1 anteriormente mencionado, el método descrito en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (5ª edición)", vol. 17 (2004) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, o similares.

6-e: Oxidación 2

Se puede producir un compuesto que tiene un grupo carboxilo oxidando el grupo hidroximetilo o el grupo aldehído. Como en la reacción de oxidación, se puede emplear una reacción de oxidación de entre el grupo hidroximetilo o el grupo aldehído al grupo carboxilo usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, el método descrito en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (5ª edición)", vol. 16, p. 1 - 10 (2005) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, o similares.

6-f: Oxidación 3

Un compuesto de óxido y/o un compuesto de dióxido se pueden producir oxidando el átomo de nitrógeno o el átomo de azufre de una amina terciaria, piridina o heteroarilo similares que tienen un átomo de nitrógeno o un compuesto de azufre, utilizando diversos agentes oxidantes. La reacción se puede llevar a cabo con enfriamiento o de temperatura ambiente a calentamiento en un disolvente tal como hidrocarburos halogenados, ácido acético, agua o similares, por ejemplo, usando cantidades equimolares a en exceso de ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno o similares como el agente oxidante.

6-g: Reducción 1

Como la reducción de amida, ácido carboxílico, éster, aldehído y cetona, se puede emplear una reacción de reducción usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, el mismo método de la segunda etapa del método de producción 2 anteriormente mencionado, o el método descrito en "Jikken Kagaku Koza (Experimental Chemistry Course) (3ª edición)", vol. 15 (1977) (Maruzen), editado por la Sociedad química de Japón, o "House Saishin Yuki Gosei Hanno (the Newest House Organic Synthesis Reactions) (2ª edición)" traducido por Toshio Goto (1974) (Hirokawa Shoten), o similares.

6-h: Reducción 2

Se puede producir un compuesto que tiene un grupo amino reduciendo un compuesto que tiene un grupo nitro. Con respecto a la reacción de reducción del grupo nitro, se puede usar una reacción de reducción de un grupo nitro usada generalmente por los expertos en la materia. Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo a entre temperatura ambiente a calentamiento en una atmósfera de hidrógeno en condiciones de presión o de presurización ordinarias, utilizando paladio-carbono, níquel de Raney, platino o similares como catalizador, en un disolvente de reacción inerte tal como los anteriormente citados hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, ácido acético o similares. Dependiendo del compuesto, es algunas veces ventajoso el avance suave de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido (preferentemente, ácido clorhídrico, ácido acético o similares).

6-g: Formación de tetrazol

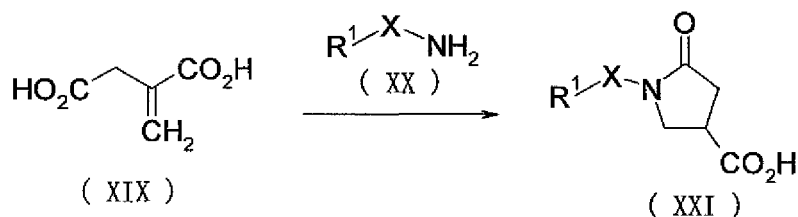
Se puede usar una reacción generalmente utilizada por los expertos en la materia como la formación de tetrazol. Por ejemplo, se puede emplear el método descrito en "Shinpen Hetero Kan Kagobutsu (New Edition Heterocyclic Compounds) Oyohen (Application course)" editado por Masako Nakagawa et al. (2004) p. 98-100 (Kodansha) o similares.

6-h: 1,2,4-Formación de oxadiazol

Se puede usar una reacción generalmente utilizada por los expertos en la materia como la formación de 1,2,4-oxadiazol. Por ejemplo, se puede emplear el método descrito en "Shinpen Hetero Kan Kagobutsu (New Edition Heterocyclic Compounds) Oyohen (Application course)" editado por Masako Nakagawa et al. (2004) p. 95 - 97 (Kodansha) o similares. Además, esto se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de Coote et al. ("Tetrahedron Letters", 1995, vol. 36, p. 4471 - 4474) o similares.

Los materiales de partida que se van a usar para producir el compuesto (I) de la invención se pueden producir, por ejemplo, utilizando los siguientes métodos, métodos convencionalmente conocidos o métodos modificados de los mismos.

(Síntesis de materiales de partida 1)

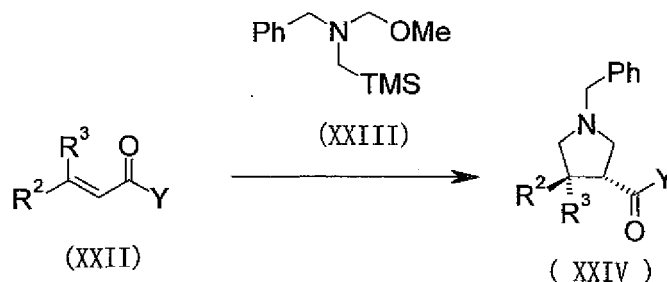


- 5 Este método de producción es un método de producción para obtener un compuesto de material de partida (XXI) llevando a cabo la condensación cíclica de un compuesto (XIX) y un compuesto (XX).

Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de Paytash et al. ("Journal of the American Chemical Society", 1950, vol. 72, p. 1415 -1416), el método de Evans et al. ("Journal of the American Chemical Society", 1950, vol. 72, p. 2727 - 2728) o similares.

10

(Síntesis de materiales de partida 2)



- 15 (En la fórmula, Me, Ph, TMS e Y muestran los siguientes significados. Me: metilo, Ph: fenilo, TMS: trimetilsililo, e Y: un grupo alquilo o un grupo quiral auxiliar. Se aplicará el mismo a partir de ahora en el presente documento).

Este método de producción es un método para obtener preferentemente un compuesto de 3,4-pirrolidina (XXIV) en el que R^2 y $-C(=O)Y$ están en relación trans, permitiendo que el iluro de azometina formado a partir de un compuesto de amina (XXIII) reaccione con un compuesto de carbonilo α,β -insaturado (XXII). Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de Achiwa et al. ("Chemical & Pharmaceutical Bulletin", 1985, vol. 33, N° 7, p. 2762 - 2766). Por ejemplo, se forma preferentemente 3,4-cis-pirrolidina cuando este procedimiento se lleva a cabo usando un éster de ácido a cis-cinnámico como material de partida.

20

- 25 La reacción se puede llevar a cabo a entre temperatura ambiente a calentamiento, preferentemente entre -20°C a 60°C , utilizando el compuesto (XXII) y el compuesto (XXIII) en cantidades equimolares, o uno de ellos en una cantidad en exceso, sin disolvente o en un disolvente de reacción inerte tal como el de los hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, NMP, acetato de etilo, acetonitrilo o similares. Se puede ajustar opcionalmente la temperatura de reacción en respuesta a los compuestos. La reacción para generar iluro de azometina se puede llevar a cabo tratando la N-bencil-N-metoximetilamina comercialmente disponible en presencia de una cantidad estequiométrica de ácido trifluoroacético (TFA).

30

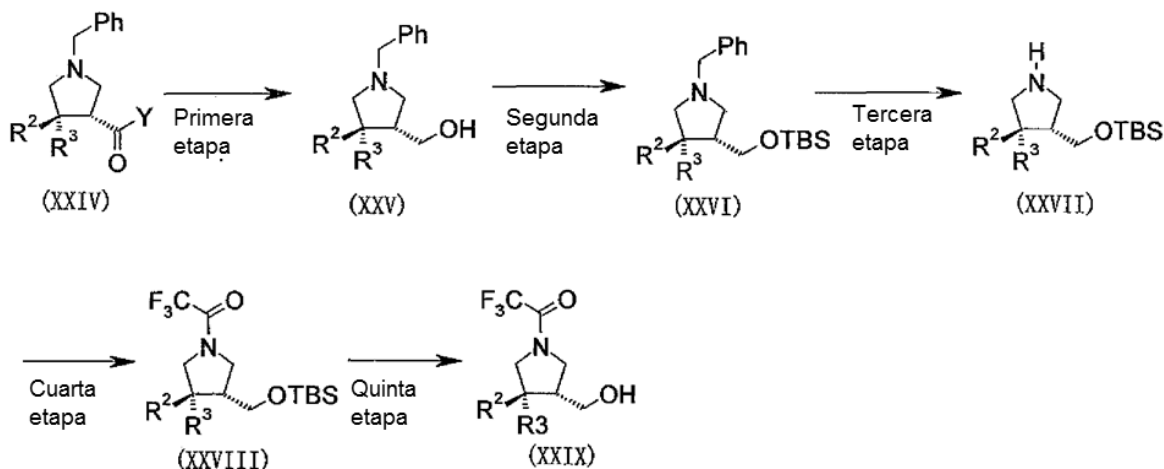
Además, a diferencia de TFA, se puede llevar a cabo esto en la coexistencia de fluoruro de litio y fluoruro de cesio de acuerdo con el método de Padwa et al. ("Journal of Organic Chemistry", 1987, vol. 52, p. 235 - 244).

35

En esta línea, cuando se usa un grupo quiral auxiliar como Y, se puede obtener un compuesto de pirrolidina ópticamente puro (XXIV). Por ejemplo, esto se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de Zhenkun et al. (memoria descriptiva de la Patente de los Estados Unidos US 005618949). Como grupo quiral auxiliar de Y en este caso, se pueden citar, por ejemplo (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, (S)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona, (+)-10,2-alcanforsultama, (-)-mentol y similares.

40

(Síntesis de materiales de partida 3)



5 (En la fórmula, TBS representa terc-butildimetilsililo.)

Se puede llevar a cabo la reacción de reducción de la misma manera que la primera etapa del método de producción 1 anteriormente mencionado. La reacción de sililación de la segunda etapa, La reacción de desbencilación de la tercera etapa y la reacción de des-sililación de la quinta etapa se puede llevar a cabo de acuerdo con la reacción de sililación respectiva, la reacción de desbencilación y la reacción de des-sililación descritas en la "Protective Groups in Organic Synthesis" anteriormente mencionada. Se puede llevar a cabo la reacción de amidación de la cuarta etapa de la misma manera que la primera etapa del método de producción 2 anteriormente mencionado.

Los compuestos producidos de esta manera se pueden aislar y purificar como sus formas libres o, tras llevar a cabo un tratamiento de formación de sales en el método normalizado, como sus sales o diversos tipos de solvatos (por ejemplo, hidratos y similares). El aislamiento y la purificación se llevan a cabo empleando operaciones de química general tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía y similares.

Se pueden aislar diversos tipos de isómeros en el método normalizado haciendo uso de las diferencias en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, se puede separar una mezcla racémica en isómeros ópticamente puros, por ejemplo, mediante una resolución racémica general tal como un método en el que se convierten en sales diastereoisoméricas con un ácido general ópticamente activo tal como ácido tartárico o similar y a continuación se someten a resolución óptica, o mediante diversos tipos de cromatografía o similares. Asimismo, se puede separar una mezcla de diastereómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada o diversos tipos de cromatografía o similares. Además, se puede producir también un compuesto ópticamente activo utilizando un material de partida ópticamente activo adecuado.

Una preparación farmacéutica que contiene uno o dos o más de los compuestos de la invención o sus sales se preparan utilizando un portador, una carga y otros agentes aditivos generalmente usados en la preparación de medicamentos.

Su administración puede ser en la forma de cualquier administración oral mediante comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones o similares o administración parenteral mediante inyecciones para inyección intravenosa, inyección intramuscular o similares, supositorios, preparaciones percutáneas, preparaciones transnasales, inhalaciones o similares. La dosis se decide opcionalmente en respuesta al caso individual teniendo en cuenta los síntomas, edad y sexo del objeto y similar en consideración, pero es generalmente de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día por adulto en el caso de la administración oral, y se administra en una porción o dividiendo en 2 a 4 porciones. Asimismo, En el caso de la administración intravenosa, esta se administra generalmente en el intervalo de entre 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por día por adulto, una vez al día o dos o más veces al día. Asimismo, En el caso de la administración transnasal, esta se administra generalmente en el intervalo de entre 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg por adulto, una vez al día o dos o más veces al día. Además, en el caso de la inhalación, esta se administra generalmente en el intervalo de entre 0,0001 mg/kg a 1 mg/kg por adulto, una vez al día o dos o más veces al día.

Con respecto a la composición sólida de la invención para la administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos y similares. En dicha composición sólida, se mezclan una o más de las sustancias activas con al menos una carga inactiva tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, silicato de aluminio magnesio o similar. En el método normalizado, la composición puede contener agentes aditivos inactivos tales como lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio o similares), desintegradores

(por ejemplo, carboximetilalmidón de sodio o similares), y agentes solubilizantes. Como demandas ocasionales, los comprimidos o píldoras se pueden revestir con un revestimiento de azúcar o un agente de revestimiento gástrico o entérico.

La composición líquida para la administración oral incluye emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires y similares, y contiene un disolvente inerte usado generalmente tal como agua purificada o etanol. Además del disolvente inerte, esta composición puede contener agentes auxiliares tales como un agente solubilizante, un agente humectante, un agente suspensor y similares, edulcorantes, correctores, agentes aromáticos y antisépticos.

Las inyecciones para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones. Como el disolvente acuoso, por ejemplo, se incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Como el disolvente no acuoso, por ejemplo, existen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva y similares), alcoholes (por ejemplo, etanol y similares), polisorbato 80 (farmacopea) y similares. Dicha composición puede contener además agentes de tonicidad, antisépticos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes y agentes solubilizantes. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtrado a través de un filtro que retiene bacterias, mezclando bactericidas o mediante irradiación. Además, estos se pueden usar también produciendo composiciones sólidas estériles y disolviéndolas o suspendiéndolas en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

Con respecto a agentes transmucosales tales como inhalaciones y un agente transnasal y similares, se usan los que se encuentran en estado sólido, líquido o semisólido, y se pueden producir de acuerdo con métodos convencionalmente conocidos. Por ejemplo, excipientes (por ejemplo, lactosa, almidón y similares) y también agentes de ajuste del pH, antisépticos, tensioactivos, lubricantes, estabilizantes, espesantes y similares se pueden añadir opcionalmente a los anteriores. Para su administración, se puede usar un dispositivo adecuado para la inhalación o el soplado. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto solo o como un polvo de una mezcla formulada, o como una solución o suspensión combinando esta con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizador convencionalmente conocido (por ejemplo, un dispositivo de administración mediante inhalación medido o similar). El inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso en una administración simple o múltiple, y se puede usar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esta puede estar en una forma tal como un pulverizador en aerosol a presión elevada o similar que utiliza un propelente adecuado tal como un gas adecuado (por ejemplo, clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o dióxido de carbono o similar).

Ejemplos

Lo siguiente describe ilustrativamente la invención basándose en ejemplos, pero el alcance de la invención no se restringe a los mismos. Asimismo, en los Ejemplos de referencia se muestran métodos de producción del material de partida.

Las siguientes abreviaturas se utilizan en los Ejemplos de referencia, Ejemplos y Tablas que se muestran más adelante. EJ: representa número de ejemplo, y EJR: Número de ejemplo de referencia, N°: número de compuesto, Estructura: fórmula estructural, DATOS: datos fisicoquímicos (EI: EI-MS (Pos) ([M]); EP: ESI-MS (Pos) ([M+H]⁺ salvo que se indique otra cosa); EN: ESI-MS (Neg) ([M-H]⁻); FP: FAB-MS (Pos) ([M+H]⁺); FN: FAB-MS (Neg) ([M-H]⁻); AP: APCI-MS (Pos) ([M+H]⁺); AN: APCI-MS (Neg) ([M-H]⁻); RMN 1: δ (ppm) del pico característico en DMSO-d₆ mediante RMN ¹H; RMN 2: δ (ppm) del pico característico en CDCl₃ mediante RMN ¹H; RMN 3: δ (ppm) del pico característico en CD₃ mediante RMN ¹H; Sal: sal (sin descripción: forma libre; HCl: clorhidrato; oxalato: oxalato; fumarato: fumarato; el numeral muestra la relación del componente ácido, por ejemplo, 2HCl significa dicloruro), Me: metilo, Et: etilo, nPr: propilo normal, iPr (isopropilo), cPr: ciclopropilo, tBu: terc-butilo, nBu: butilo normal, iBu: isobutilo, cBu: ciclobutilo, cPen: ciclopentilo, cHex: ciclohexilo, Ph: fenilo Bn: bencilo, Ac: acetilo, TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio, Boc: terc-butoxicarbonilo, TBS: terc-butildimetilsililo y TBDPS: terc-butildifenilsililo, respectivamente. Además, el numeral antes del grupo sustituyente muestra la posición de sustitución, y dos o más numerales indican dos o más sustituciones. Por ejemplo, 3,4-diCl representa 3,4-dicloro. Sin: método de producción (el numeral muestra que se ha producido usando el material de partida correspondiente, similar al caso de un compuesto de Ejemplo que obtiene su número del número del Ejemplo. En caso en que se muestren dos o más numerales, esto indica que se produce

llevando a cabo los correspondientes métodos de producción en orden partiendo del primer número). Rsin: método de producción (el numeral muestra que se ha producido usando el material de partida correspondiente, similar al caso de un compuesto de Ejemplo de referencia que obtiene su número del número del Ejemplo. En caso en que se muestren dos o más numerales, esto indica que se produce llevando a cabo los correspondientes métodos de producción en orden partiendo del primer número).

Ejemplo de referencia 1

De acuerdo con el método de procedimiento de "Helvetica Chimica Acta", 2002, vol. 85, N° 11, p. 3616 - 3623, se añadió trietilamina con enfriamiento de hielo a una muestra de ácido trans-cinámico, (S)-4-bencil-2-oxazolidinona, cloruro de litio y diclorometano, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación,

(4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]-1,3-oxazolidin-2-ona se obtuvo por purificación según el método convencional. FP: 308.

Ejemplo de referencia 2

De acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, una solución de 20 ml de diclorometano de 7,3 ml de anhídrido del ácido trifluoroacético se añadió con enfriamiento de hielo a una mezcla de (3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-fenilpirrolidina sintetizada a partir de (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-fenilprop-2-enil]-1,3-oxazolidin-2-ona, 21,6 ml de trietilamina y 70 ml de diclorometano, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera en ese orden. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo) para obtener 11,9 g de (3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina como una sustancia amorfa de color amarillo. FP: 388.

Ejemplo de referencia 3

Una parte de 11,9 g de (3R,4S)-3-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina se disolvió en 30 ml de THF, y una solución en THF de TBAF (1,0 M, 37 ml) se añadió a lo anterior a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con agua, se extrajo con dietil éter y se lavó con agua y disolución acuosa saturada de salmuera en ese orden. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 6,28 g de [(3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol como una sustancia amorfa de color amarillo. FP: 274.

Ejemplo de referencia 4

(1) Una porción de 7,18 g de DMSO se disolvió en 30 ml de diclorometano, y 10 ml de una solución de diclorometano 4,0 ml de cloruro de oxalilo se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos. Tras agitar durante 15 minutos, una solución de 40 ml de diclorometano de 6,28 g de [(3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C y se agitó durante 15 minutos. Una porción de 19,3 ml de trietilamina se añadió a la disolución de reacción manteniendo la temperatura interna a -50 °C o menos, y a continuación se permitió que la temperatura interna se calentara hasta -25 °C durante 30 minutos o más, y esta se agitó adicionalmente a -25 °C durante 20 minutos. Con enfriamiento de hielo, la solución de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción, y se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Por concentración a presión reducida, (3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina-3-carbaldehído se obtuvo como un producto bruto.

(2) Una porción de 7,31 g de triacetoxiborohidruro de sodio se añadió a temperatura ambiente a una mezcla del producto crudo obtenido en (1), 5,00 g de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, 4,0 ml de ácido acético y 100 ml de 1,2-dicloroetano, y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añadió una parte adicional de 3,65 g de triacetoxiborohidruro de sodio a la solución de reacción y se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió una parte adicional de 1,00 g de triacetoxiborohidruro de sodio a la solución de reacción, y esta se agitó adicionalmente a 50 °C durante 1 hora y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que se volvió neutra, y la solución de lavado combinada se extrajo adicionalmente con cloroformo. La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo así obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol-disolución acuosa de amoníaco), se obtuvo la (1R)-1-(1-naftil)-N-[(3S,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina como un producto bruto.

(3) Una porción de 7,53 g de dicarbonato de di-terc-butilo se añadió a temperatura ambiente a una mezcla del producto crudo obtenido en (2) junto con 3,20 ml de trietilamina y 100 ml de THF, y se agitó a 50 °C durante 13 horas. Por enfriamiento a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 9,28 g de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y una sustancia amorfa incolora. FP: 527.

Ejemplo de referencia 5

Una porción de 9,27 g de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo se disolvió en 105 ml de THF-metanol (2:1), mezclado con 35 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se mezcló con agua y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Esta

se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol-solución acuosa de amoníaco) para obtener 6,97 g de [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora. FP: 431, RMN 1 (80 °C): 1,42 (9 H, s), 1,45-1,55 (1 H, m), 1,48 (3 H, d, J = 6,8 Hz), 2,23 - 2,30 (1 H, m), 2,30 - 2,38 (1 H, m), 2,48 - 2,57 (2 H, m), 2,82 - 2,88 (1 H, m), 2,87 - 2,92 (1 H, m), 2,96 - 3,03 (1 H, m), 5,95 (1 H, c, J = 6,8 Hz), 6,70 - 6,76 (2 H, m), 7,04 - 7,17 (3 H, m), 7,37 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,39 (1 H, m), 7,47 - 7,54 (2 H, m), 7,81 (1 H, m), 7,88 - 7,94 (1 H, m), 8,02 - 8,09 (1 H, m).

Ejemplo de referencia 6

De acuerdo con el método de "Organic Synthesis", 1963, vol. 4, p. 731 - 734, John Wiley & Sons, 3-formilbenzoato de metilo (fabricado por Fluka), ácido malónico y piridina se dejaron experimentar la reacción en metanol, por calentamiento a temperatura de reflujo, obteniendo por tanto el ácido (2E)-3-[3-(metoxicarbonil)fenil]acrílico. FP: 207, RMN 1: 3,88 (3 H, s), 6,62 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,58 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 7,67 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,96 - 8,06 (2 H, m), 8,18 - 8,21 (1 H, m), 12,52 (1 H, s a).

Ejemplo de referencia 7

De acuerdo con el método de "Organic Synthesis", 1963, vol. 4, p. 731 - 734, John Wiley & Sons, 3-cianobenzaldehído, ácido malónico y piridina se dejaron experimentar la reacción en etanol, por calentamiento a temperatura de reflujo, obteniendo de esta forma el ácido (2E)-3-(3-naftilfenil)acrílico. FN: 172, RMN 1: 6,71 (1 H, d, J = 16,0 Hz), 7,58 - 7,66 (2 H, m), 7,84 - 7,90 (1 H, m), 8,03 - 8,05 (1 H, m), 8,24 (1 H, s a), 12,6 (1 H, s a).

Ejemplo de referencia 8

Mediante el mismo método del Ejemplo de referencia 7, se produjo el ácido (2E)-3-(2-fluorofenil)acrílico a partir de 2-fluorobenzaldehído y ácido malónico. FN: 165.

Ejemplo de referencia 9

Se añadió lentamente cloruro de oxalilo a temperatura ambiente a una mezcla de ácido (2E)-3-(3-naftilfenil)acrílico, DMF y diclorometano y se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se disolvió en THF y se concentró de nuevo a presión reducida. Mediante la repetición de esta operación, se eliminó el exceso de cloruro de hidrógeno y de cloruro de oxalilo y se obtuvo el ácido (2E)-3-(3-naftilfenil)acrílico. El producto bruto así obtenido y (S)-4-bencil-2-oxazolidinona se sometieron a una reacción de condensación análoga a la del Ejemplo de referencia 1 para obtener 3-((1E)-3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo. FP: 333, RMN 1: 3,02 (1 H, dd, J = 7,0, 13,5 Hz), 3,10 (1 H, dd, J = 3,5, 13,5 Hz), 4,25 (1 H, dd, J = 3,0, 8,5 Hz), 4,41 (1 H, t, J = 8,5 Hz), 4,75 - 4,85 (1 H, m), 7,20 - 7,37 (5 H, m), 7,68 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,85 (2 H, s a), 7,90 - 7,95 (1 H, m), 8,01 - 8,06 (1 H, m), 8,20 (1 H, s a).

Ejemplo de referencia 10

De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 1, se produjo (4S)-4-fenil-3-((2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enil)-1,3-oxazolidin-2-ona se produjo a partir de cloruro de ácido trans-3-(trifluorometil)cinámico (fabricado por Aldrich, EE.UU.) y (S)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona.

Ejemplo de referencia 11

De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 9, (4S)-3-[(2E)-3-(2-fluorofenil)prop-2-enil]-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona se produjo a partir de ácido (2E)-3-(2-fluorofenil)acrílico y (S)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona.

Ejemplo de referencia 12

De acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, la reacción se llevó a cabo usando 3-((1E)-3-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)benzonitrilo, obteniendo de esta forma 3-((3S,4R)-1-bencil-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]carbonil)pirrolidin-3-il)benzonitrilo (Ejemplo de referencia 12-1) como fracción de baja polaridad y 3-((3R,4S)-1-bencil-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]carbonil)pirrolidin-3-il)benzonitrilo (Ejemplo de referencia 12-2) como fracción de alta polaridad.

Ejemplo de referencia 12-1: FP: 466, RMN 2: 2,66 - 2,74 (1 H, m), 2,75 - 2,84 (1 H, m), 2,79 (1 H, dd, J = 9,0, 13,5 Hz), 3,11 - 3,20 (1 H, m), 3,24 (1 H, dd, J = 3,0, 13,5 Hz), 3,30 - 3,39 (1 H, m), 3,66 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 3,77 (1 H, d, J = 13,0 Hz), 4,01-4,24 (4 H, m), 4,63 - 4,73 (1 H, m), 7,16 - 7,63 (14 H, m).

Ejemplo de referencia 12-2: FP: 466, RMN 2: 2,68 - 2,82 (2 H, m), 2,76 (1 H, dd, J = 9,0, 13,0 Hz), 3,09 - 3,17 (1 H, m),

3,21 (1 H, dd, J = 3,0, 13,0 Hz), 3,25 - 3,34 (1 H, m), 3,66 (1 H, d, J = 13,0 Hz).

Ejemplo de referencia 13

- 5 De acuerdo con la técnica de Prashad et al. ("Tetrahedron Letters", 1998, vol. 39, p. 7067 - 7070), 3-((3S,4R)-1-bencil-4-(((4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)metil)pirrolidin-3-il)benzonitrilo se dejó reacción con borohidruro de sodio para obtener 3-((3S,4R)-1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il)benzonitrilo como una sustancia amorfa incolora. FP: 293, RMN 2: 2,31 - 2,42 (1 H, m), 2,52 (1 H, dd, J = 7,0, 9,0 Hz), 2,71 (1 H, dd, J = 4,5, 9,5 Hz), 2,89 (1 H, dd, J = 7,5, 9,0 Hz), 3,08 - 3,17 (1 H, m), 3,19 - 3,28 (1 H, m), 3,62 - 3,76 (4 H, m), 7,22 - 7,62 (9 H, m).

Ejemplo de referencia 14

A partir de ((3R,4S)-1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il)metanol obtenido usando (4S)-4-fenil-3-((2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enil)-1,3-oxazolidin-2-ona y llevando a cabo las reacciones en orden de la misma forma que en el Ejemplo de referencia 12 y el Ejemplo de referencia 23 de acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 - 6588), se llevó a cabo la reacción de sililación de acuerdo con el método de la publicación de patente internacional WO 2000/59502, produciendo de esta forma (3R,4S)-1-bencil-3-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina a partir de (4S)-4-fenil-3-((2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]prop-2-enil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

Ejemplo de referencia 15

A partir de (4S)-3-(((3R,4R)-1-bencil-4-(2-furil)pirrolidin-3-il)carbonil)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona obtenida usando (4S)-3-((2E)-3-(2-furil)prop-2-enil)-4-fenil-1,3-oxazolidin-2-ona y de acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 - 6588), se produjo (3R,4R)-1-bencil-3-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-(2-furil)pirrolidina llevando a cabo la reducción con hidruro de aluminio y litio y la reacción de sililación de acuerdo con el método de la publicación de patente internacional WO 2000/59502.

Ejemplo de referencia 16

A temperatura ambiente, 1,0 g de paladio al 10 % sobre carbono se añadió, en suspensión en 10 ml de agua, a una mezcla de 9,69 g de (3R,4S)-1-bencil-3-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina, 5,70 mg de formiato de amonio y 100 ml de metanol. Esta se agitó intensamente a 50 °C durante 4 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó por filtración a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 7,89 g de (3R,4S)-3-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina como una sustancia oleosa de color amarillo claro.

Ejemplo de referencia 17

Carbonato de cloruro de 1-cloroetilo se añadió a 4 ml de una solución en 1,2-dicloroetano de 390 mg of (3R,4S)-1-bencil-3-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-(4-nitrofenil)pirrolidina con enfriamiento mediante baño de hielo, y este se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Este se volvió a enfriar en un baño de hielo, se mezcló con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Esta se extrajo dos veces con cloroformo, y la combinación de capas orgánicas se lavó con solución acuosa saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo oleoso se disolvió en 4 ml de metanol y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. Tras concentrar a presión reducida, el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 290 mg de (3R,4S)-3-(((terc-butil(dimetil)silil)oxi)metil)-4-(4-nitrofenil)pirrolidina como una sustancia oleosa de color naranja.

Ejemplo de referencia 18

Una porción de 309 mg de ((1R)-1-(1-naftil)etil)(((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo se disolvió en 7 ml de anhídrido acético y 14 ml de piridina y se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 224 mg de ((3R,4S)-1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)(((1R)-1-(1-naftil)etil)carbamato de terc-butilo como una sustancia amorfa incolora. FP: 473.

Ejemplo de referencia 19

A temperatura ambiente, 144 mg de clorhidrato de WSC, 101 mg de HOBt, 215 mg de ((1R)-1-(1-naftil)etil)(((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo y 0,08 ml de trietilamina se añadieron

en dicho orden a una mezcla de 80 mg de adipato de monometilo y 5 ml de diclorometano y se dejó agitando durante 3 días, y a continuación la reacción se inactivó por adición de agua, y esta se extrajo con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 270 mg de 6-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-3-il]-6-oxohexanoato de metilo como una sustancia amorfa incolora. FP: 573.

Ejemplo de referencia 20

- 10 Una porción de 270 mg de 6-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de metilo se disolvió en 3 ml de metanol, mezclado con 3 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió clorhídrico 1 M al residuo hasta que se volvió de pH 3,0. Tras extracción con cloroformo y posterior lavado con solución acuosa saturada de salmuera, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 237 mg of ácido 6-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico como un sólido incoloro. FP: 559.

20 Ejemplo de referencia 21

- A temperatura ambiente, Clorhidrato de WSC, HOBt, [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirro-lidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y trietilamina se añadieron en dicho orden a una mezcla de tereftalato de monometilo y se agitaron durante 7,5 horas. Se añadió más cantidad de tereftalato de monometilo y se agitó durante 16 horas, y a continuación se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoato de metilo. FP: 593.

30 Ejemplo de referencia 22

- 4-[(3R,4S)-3-((Terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoato de metilo se disolvió a temperatura ambiente en disolución de cloruro de hidrógeno 4 M /1,4-dioxano y se agitó durante 2,5 horas. Sucesivamente, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 4-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoato de metilo. FP: 493.

Ejemplo de referencia 23

- (1) Una porción de 5,00 g de piperidina-4-carboxilato de metilo se disolvió en 100 ml de DMF, y se añadieron a lo anterior 6,52 g de carbonato de potasio y 6,74 g de bromoacetato de terc-butilo y se agitó a 60 °C durante 5 horas. Tras enfriamiento espontáneo, la solución de reacción se diluyó con dietil éter, se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 7,59 g de 1-(2-terc-butil-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de etilo como una sustancia oleosa de color amarillo claro.
- (2) A temperatura ambiente, se añadieron 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano a 8 ml de solución de 1,4-dioxano que contenía 543 mg de 1-(2-terc-butil-2-oxoetil)piperidina-4-carboxilato de etilo, y se agitó a 60 °C durante 8 horas. El sólido así formado se recogió por filtración para obtener 300 mg de ácido [4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]acético como un sólido de color blanco. EP: 216.

Ejemplo de referencia 24

- El 4-(2-terc-butil-2-oxoetil)benzoato de etilo obtenido al llevar a cabo la reacción de 4-hidroxibenzoato de etilo con bromoacetato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo de referencia 23(1) se disolvió en diclorometano, se mezcló con TFA a temperatura ambiente durante toda la noche a temperatura ambiente. Mediante evaporación del disolvente, se obtuvo el ácido [4-(etoxicarbonil)fenoxi]acético como un sólido de color blanco. EN: 223.

Ejemplo de referencia 25

- Al llevar a cabo la reacción de manera similar al caso del Ejemplo de referencia 24, se produjo el ácido [3-(etoxicarbonil)fenoxi]acético usando los materiales de partida correspondientes. EN: 223.

Ejemplo de referencia 26

- Una porción de 780 mg de anhídrido adípico y 1,06 ml de trietilamina se añadieron en ese orden con enfriamiento de hielo a una mezcla de 767 mg de (bencilamino)acetato de etilo y cloroformo, se agitó a temperatura ambiente durante

12 horas y a continuación se agitó a 50 °C durante 5,5 horas. La solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 M y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 456 mg de ácido 6-[bencil(2-etoxi-2-oxietil)amino]6-oxohexanoico como una sustancia oleosa incolora. FP: 322.

Ejemplo de referencia 27

Al llevar a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 26, se produjo ácido 6-[(2-etoxi-2-oxoetil)(metil)amino]-6-oxohexanoico a partir de los correspondientes materiales de partida. EP: 246.

Ejemplo de referencia 28

Por hidrólisis de 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20, se obtuvo el ácido 4-1[(3R,4S)-3-((terc-butoxicar-bonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}benzoico. EP: 579.

Ejemplo de referencia 29

Una porción de 76 mg de carbonato de potasio se añadió a 20 ml de una solución en DMF de 214 mg de 2,5-dimetiltereftalato y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 0,068 ml de yoduro de metilo a la solución de reacción sucesivamente y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Sucesivamente, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 90 mg de ácido 4-metoxicarbonil-2,5-dimetilbenzoico como un sólido incoloro. EN: 207.

Ejemplo de referencia 30

Una porción de 1,00 g de ácido 4-(dihidroxiboronil)benzoico, 0,85 ml de 2-bromobenzoato de metilo y 0,3 ml de agua se añadieron a 30 ml de una suspensión en dioxano de 220 mg de complejo de cloruro de difenilfosfinoferroceno paladio(II), 508 mg de difenilfosfinoferroceno y 5,9 g de carbonato de cesio, y se agitó a 100 °C durante 24 horas. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 161 mg de ácido 2'-(metoxicarbonil)bifenil-4-carboxílico como un sólido de color amarillo claro. EN: 255.

Ejemplo de referencia 31

Al llevar a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 30, El ácido 3'-(etoxicarbonil)bifenil-4-carboxílico se produjo usando los materiales de partida correspondientes. EN: 269.

Ejemplo de referencia 32

(1) Una porción de 1,2 g de 4-fluorobenzonitrilo y 1,0 g de carbonato de potasio se añadieron a 25 ml de una solución en DMF de 1,2 g de 3-hidroxibenzaldehído y se agitó durante la noche con calentamiento a 100 °C. La solución de reacción se vertió sobre agua/hielo, y a continuación se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 1,6 g de 4-(3-formil-fenoxi)benzonitrilo como una sustancia oleosa. EI: 223.
(2) Una porción de 15 ml de ácido clorhídrico concentrado se añadió a una solución de 15 ml de ácido acético con 1,5 g del 4-(3-formilfenoxi)benzonitrilo obtenido en (1) y se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La solución de reacción se vertió sobre agua/hielo, y los cristales precipitados de esta forma se recogieron por filtración y se lavaron con agua para obtener 1,5 g de ácido 4-(3-formilfenoxi)benzoico. EI: 242.

Ejemplo de referencia 33

Al llevar a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 32, El ácido 4-(4-formilfenoxi)benzoico usando los materiales de partida correspondientes. AN 241.

Ejemplo de referencia 34

(1) Una porción de 4,0 ml de DMSO se añadió a -78 °C a una solución de 40 ml de diclorometano de 2,5 ml de cloruro de oxalilo y se agitó durante 10 minutos, y a continuación una solución en diclorometano de 2,7 g de 6-hidroxi-2,2-dimetilhexanoato de etilo sintetizado mediante la técnica descrita en "Tetrahedron", 2000, vol. 56, p. 9195 - 9202, se añadió a lo anterior y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió una porción de 12 ml de trietilamina a la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos, y la reacción se inactivó por adición de agua. Sucesivamente, la elaboración se llevó a cabo de la forma convencional para obtener 2,9 g de 2,2-dimetil-6-oxohexanoato de etilo como un producto en bruto. EP: 187.
(2) Una porción de 30 g de dihidrogenofosfato de potasio, 30 ml de 2-metil-2-buten-1-ol y 13 g de clorito de sodio se añadieron en ese orden a 0 °C a 40 ml de una solución de 2,2-dimetilpropanol-10 ml de agua del

2,2-dimetil-6-oxohexanoato de etilo bruto obtenido en (1) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y el material insoluble se eliminó por filtración, y a continuación el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La solución acuosa así obtenida se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Esta se concentró a presión reducida para obtener 2,9 g de ácido

5 6-etoxi-5,5-dimetil-6-oxohexanoico como una sustancia oleosa homogéneas de color amarillo. EN: 201.

Ejemplo de referencia 35

10 A temperatura ambiente, 34 mg de ácido p-toluenosulfónico se añadieron a una mezcla de 4,33 g de ácido 2,2,6,6-tetrametilpimélico (fabricado por Tokyo Kasei (TCl), Japón), 4,24 g de alcohol bencílico y 16 ml de tolueno. Colocando un tubo de deshidratación de tipo Dean-Stark, esta se agitó durante 60 horas con calentamiento a temperatura de reflujo, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El material insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo) para obtener 2,18 g de ácido 7-(benciloxi)-2,2,6,6-tetrametil-7-oxoheptanoico como

15 una sustancia oleosa incolora. FP: 307.

Ejemplo de referencia 36

20 (1) una porción de 0,16 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadió a una solución de 59 ml de metanol de 5,9 g de acético 2,2'-(1,4-fenileno)diacético y se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en cloroformo. Esto se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 6,4 g de 2,2'-(1,4-fenileno)diacetato de dimetilo.

25 (2) Una porción de 655 mg de hidróxido de litio se disolvió en 32 ml de agua y se añadió a 32 ml de una mezcla de 6,4 g de 2,2'-(1,4-fenileno)diacetato de dimetilo, 32 ml de THF y 32 ml de metanol. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 2,6 g de ácido

30 [4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]acético. EN: 207.

Ejemplo de referencia 37

35 {[{(3R,4S)-1-Acrlloil-4-fenilpirrolidin-3-il]metil}[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y cloruro de ácido acrílico de la misma forma que en el Ejemplo 3(1) que se describe más adelante. EP: 485.

Ejemplo de referencia 38

40 Una porción de 239 mg de {[{(3R,4S)-1-(4-naftilbenzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil}[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se obtuvo como una sustancia oleosa incolora a partir de 193 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y 69 mg de ácido 4-naftilbenzoico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 21. EP: 560.

Ejemplo de referencia 39

45 Trietilamina y ácido 4-(clorosulfonil)benzoico se añadieron en ese orden a una solución de diclorometano de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Sucesivamente, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener el ácido

50 4-[(3S,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-3-il]sulfonil)benzoico. FP: 615.

Ejemplo de referencia 40

55 6-Oxohexanoati de metilo (fabricado por Sigma, EE.UU.) y una cantidad catalíticamente eficaz de ácido acético se añadieron en ese orden a una solución de dicloroetano de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y a continuación se añadió a lo anterior triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener

60 6-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]hexanoato de metilo. FP: 559

Ejemplo de referencia 41

65 4-[(3R,4S)-3-((Terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]cy-clohexanecarboxilato de etilo se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y 4-(etoxicarbonil)ciclohexanona de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 40. AP: 585.

Ejemplo de referencia 42

Carbonato de potasio y 4-(bromometil)benzoato de metilo se añadieron en ese orden a una solución de acetona de [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de metilo a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]metil]benzoato de metilo. FP: 579.

Ejemplo de referencia 43

Una porción de 650 mg de carbonato de potasio y 339 mg de 4-fluorobenzonitrilo se añadieron a una mezcla de 1,0 g de [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y 10 ml de DMSO y se agitó durante la noche a 110 °C. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 723 mg de [(3R,4S)-1-(4-naftilfenil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil][[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como una sustancia amorfa incolora. EP: 532.

Ejemplo de referencia 44

(1) Una porción de 0,06 ml de piridina y 103 mg de 4-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de metilo (fabricado por Fluka) se añadieron en ese orden a una solución de THF (5,0 ml) de 173 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y se agitó durante 1 semana. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y purificación de la forma convencional para obtener (3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como producto en bruto. FP: 609.

(2) El (3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo obtenido en (1) se disolvió en 2 ml de metanol y 2 ml de THF, mezclado con 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 215 mg de ácido 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)oxi]benzoico. FP: 595.

Ejemplo de referencia 45

Con enfriamiento de hielo, 1,0 g de clorocarbonato de 4-nitrofenilo se añadió en porciones a 10 ml de una mezcla en diclorometano de 1,3 g de salicilato de metilo y 0,54 ml de piridina, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden, y a continuación la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se mezcló con hexano y acetato de etilo y se sometieron a decantación, obteniendo de esta forma 1,9 g de 2-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi]benzoato de metilo como un sólido de color blanco.

Ejemplo de referencia 46

Con enfriamiento de hielo, 390 mg de carbonato de N,N'-disuccinimido y 0,42 ml de trietilamina se añadieron a una solución de 5 ml en acetonitrilo de 136 mg de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato de metilo, y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 3-(((2,5-dioxipirrolidin-1-il)oxi]carbonil)oxi]-2,2-dimetilpropionato de metilo.

Ejemplo de referencia 47

(1) Una porción de 2,0 ml de morfolina se añadió a temperatura ambiente a una solución de 5 ml de acetonitrilo de 1,99 g de 2-fluoro-4-nitrobenzonitrilo y se agitó durante la noche a 80 °C. La solución de reacción se enfrió espontáneamente a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 1,11 g de 2-morfolin-4-il-4-nitrobenzonitrilo como cristales de color naranja.

(2) Una porción de 6 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadió a temperatura ambiente a 6 ml de una solución de etanol de 1,11 g de 2-morfolin-4-il-4-nitrobenzonitrilo, y se calentó a temperatura de reflujo durante 8 horas. Tras enfriamiento espontáneo, la solución de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Mediante evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvo 1,16 g de 2-morfolin-4-il-4-nitrobenzoato de etilo se obtuvo como una sustancia oleosa de color rojo oscuro.

(3) Una mezcla de 1,16 g de 2-morfolin-4-il-4-nitrobenzoato de etilo, 1,1 g de cloruro de amonio, 1,0 g de hierro

reducido y 14 ml de disolvente mixto etanol-agua (5:2) se agitó a 80 °C durante 4 horas. La solución de reacción se filtró en caliente, y los cristales blancos precipitados tras enfriamiento espontáneo se recogieron por filtración para obtener 493 mg de 4-amino-2-morfolin-4-ilbenzoato de etilo. EP: 251.

5 Ejemplo de referencia 48

Una porción de 3,5 g de clorocarbonato de 4-nitrofenilo se añadió a 0 °C de una suspensión de 30 ml en diclorometano de 3 g de 4-amino-3-clorobenzoato de metilo y 4 ml de piridina y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se recrystalizó en hexano-acetato de etilo para obtener 4,23 g de 3-cloro-4-[[4-(nitrofenoxi)carbonil]amino]benzoato de metilo como un polvo de color marrón claro.

15 Ejemplo de referencia 49

3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]benzonitrilo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se dejó experimentar la reacción durante 30 minutos con calentamiento a temperatura de reflujo. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se disolvió en metanol, una gota de ácido sulfúrico concentrado se añadió a lo anterior a temperatura ambiente, y esta se calentó a temperatura de reflujo durante 8 h con agitación. La reacción se inactivó por adición de trietilamina a la solución de reacción con enfriamiento de hielo, y a continuación se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 960 mg de 3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]benzoato de metilo como una sustancia oleosa incolora. FP: 326, RMN 2: 2,30 - 2,54 (2 H, m), 2,85 - 2,97 (2 H, m), 3,21 - 3,37 (2 H, m), 3,62 - 3,80 (5 H, m), 3,92 (3 H, s), 7,22 - 7,62 (7 H, m), 7,86 - 7,92 (1 H, m), 7,95 - 7,98 (1 H, m).

Ejemplo de referencia 50

(3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina obtenido como producto en bruto a partir de 470 mg de (3R,4S)-1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[3-trifluorometilfenil]pirrolidina llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16 se añadió a temperatura ambiente a una mezcla de 247 mg de adipato de monobencilo producido de acuerdo con la técnica de English et al. ("Journal of Medicinal Chemistry", (USA), 1990, vol. 33, p. 344 - 347), 12 mg de HOBt y 5 ml de diclorometano, a lo que se añadieron 300 mg de clorhidrato de WSC, y se agitó durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 521 mg de 6-[(3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de bencilo como una sustancia amorfa incolora.

40 Ejemplo de referencia 51

6-[(3R,4S)-3-({[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-6-oxo-hexanoato de bencilo se disolvió en THF, se mezcló con una solución en THF de TBAF a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 6-[(3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de bencilo.

Ejemplo de referencia 52

Una porción de 240 mg de [(3R,4S)-4-(3-fluorofenil)pirrolidin-3-il]metanol obtenido por eliminación de bencilo de (3R,4S)-1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(3-fluorofenil)pirrolidina de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 17 se disolvió en 2,4 ml de diclorometano, se mezcló con 235 mg de adipato de monoetilo, 229 mg de WSC y 199 mg de HOBt y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. Mediante la purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se obtuvieron 320 mg de 6-[(3S,4R)-3-(3-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de etilo como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de referencia 53

Una porción de 0,30 ml de DMSO se disolvió en 5 ml de diclorometano, y 0,18 ml de cloruro de oxalilo se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos. Después de 30 minutos de agitación, una solución en diclorometano (5 ml) de 323 mg de 6-[(3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de bencilo se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos, agitando esto sucesivamente durante 30 minutos. La solución de reacción se mezcló con 0,87 ml de trietilamina manteniendo la temperatura interna a -50 °C o menos, y a continuación se agitó a -78 °C durante 4,5 horas. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener

- 6-{{(3R,4S)-3-formil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}-6-oxohexanoato de bencilo como un producto bruto. Una mezcla del producto en bruto así obtenido, 143 mg de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, ácido acético y 5 ml de 1,2-dicloroetano se agitó durante 20 minutos, y a continuación se mezcló con 443 mg de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, sucesivamente llevando a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 312 mg 6-{{(3S,4S)-3-(((1R)-1-(naftil)etil)amino)metil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}-6-oxohexanoato de bencilo.

Ejemplo de referencia 54

- 10 Una porción de 16,28 g de (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-fenilpirrolidina y 18 ml de piridina se disolvieron en 100 ml de THF, y se añadieron 14,6 g de 4-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de metilo (fabricado por Fluka) con enfriamiento de hielo en una porción a lo anterior en una atmósfera de argón. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 2,5 g más de 4-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de metilo a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación adicional, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y diisopropil éter, el material insoluble así precipitado se eliminó por filtración, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 23,80 g de (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de referencia 55

- 25 Usando (3R,4S)-1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-{2-metilfenil}pirrolidina, se llevaron a cabo la desbencilación y la formación de carbamato de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 15 y el Ejemplo de referencia 54, produciendo de esta forma (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(2-metilfenil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo.

30 Ejemplo de referencia 56

- Una porción de 350 mg de (3R,4R)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(2-furil)pirrolidina y 470 mg de bicarbonato de sodio se suspendieron en 20 ml de un disolvente mixto tetrahidrofurano-agua (3:1), y se añadieron 320 mg de 4-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de metilo (fabricado por Fluka) en una porción a lo anterior a temperatura ambiente. Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadieron 80 mg más de 4-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de metilo a temperatura ambiente. Después de 2 horas de agitación adicional, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se separó por dilución con agua y dietil éter, y a continuación se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 571 mg de (3R,4R)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(2-furil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de referencia 57

- 45 3-[(3S,4R)-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidin-3-il]piridina y N,N-diisopropiletilamina se disolvieron en THF, y se añadieron 4-[(clorocarbonil)oxi]benzoato de metilo (fabricado por Fluka) en una porción a lo anterior a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas, y a continuación la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. La elaboración y purificación del residuo se llevó a cabo de la forma convencional para producir (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-piridin-3-ilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo.

Ejemplo de referencia 58

- 55 Una porción de 23,8 g de (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo disuelta en 80 ml de THF, y una solución en THF de TBAF (1,0 M, 76 ml) se añadió gota a gota a lo anterior. Después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo, y a continuación el extracto se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo-cloroformo) para obtener 16,6 g de (3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenil en forma de una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo de referencia 59

- 65 Llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 54 usando (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(4-fluorofenil)pirrolidina, se produjo

(3S,4R)-3-(4-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo.

Ejemplo de referencia 60

- 5 Llevando a cabo las reacciones de formación de carbamato y de des-sililación de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 54 y el Ejemplo de referencia 58 usando (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(2-fluorofenil)pirrolidina, se produjo (3S,4R)-3-(2-fluorofenil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo.

10 Ejemplo de referencia 61

- (1) En una atmósfera de argón, 371 mg de DMSO se disolvió en 5,0 ml de diclorometano, y 301 mg de cloruro de oxalilo se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos. Tras agitar a -60 °C durante 15 minutos o menos, se añadió a lo anterior una disolución de diclorometano (10 ml) de 273 mg de (3R,4R)-3-(2-furil)-4-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenil y se agitó durante 30 minutos. Una porción de 1,24 ml de N,N-diisopropiletilamina se añadió a la disolución de reacción manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, y a continuación esto se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó vertiendo la solución de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio con enfriamiento de hielo, y esta se separó por dilución con dietil éter. Esta se extrajo adicionalmente con acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Por concentración a presión reducida, el producto bruto de (3R,4R)-3-formil-4-(2-furil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo se obtuvo como una sustancia oleosa de color amarillo.
- (2) Una solución de 1,2-dicloroetano (10 ml) del (3R,4R)-3-formil-4-(2-furil)pirrolidin-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo obtenido en (1) se añadió a temperatura ambiente a una mezcla de 203 mg de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, 302 mg de triacetoxiborohidruro de sodio y 23,8 mg de ácido acético y 5 ml de 1,2-dicloroetano, durante 10 minutos o más. Después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, esta se neutralizó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La solución de reacción se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 230 mg de (3R,4S)-3-(2-furil)-4-({[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)pirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de referencia 62

- 35 Una porción de 2,0 ml de trietilamina y 1,9 g de cloruro de ortonitrobenzenosulfonilo se añadieron a una solución mixta de 1,0 g de (1R)-1-(3-metoxifenil)etilamina y 10 ml de diclorometano bajo enfriamiento con hielo y se agitó durante 5 horas. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener 2,2 g de N-[(1R)-1-(3-metoxi-fenil)etil]-2-nitrobenzo sulfonamida como cristales de color amarillo. EN: 335.

Ejemplo de referencia 63

- (1) Una porción de 0,45 ml de una solución 2,2 M en tolueno de azodicarboxilato de dietilo se añadió a 3,0 ml de una solución en tolueno de 261 mg de (3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-fenil-1-pirrolidinacarboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo, 313 mg de N-[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]-2-nitrobenzo sulfonamida y 260 mg de trifenilfosfina, y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 542 mg de un producto en bruto de (3R,4S)-3-({[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil][(2-nitrofenil)sulfo-nil]amino}metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia amorfa incolora. EP: 674.
- (2) Una porción de 57 mg de hidróxido de litio y 67 µl de ácido tioglicólico se añadieron a 10 ml de una solución en DMF de (3R,4S)-3-({[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil][(2-nitrofenil)sulfonil]amino}metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenil en bruto obtenido en (1), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 261 mg de (3S,4S)-3-({[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil][(2-nitrofenil)sulfonil]amino}metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia oleosa de color amarillo. EP: 489.

Ejemplo de referencia 64

- 60 (1) Una porción de 0,84 ml de cloruro de metanosulfonilo se añadió gota a gota a 30 ml de una solución de diclorometano de 3,5 g de (3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenil y 2,75 ml de trietilamina, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, su elaboración se llevó a cabo de la forma convencional para obtener 4,3 g de (3R,4S)-3-({[metilsulfonil]oxi}metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia amorfa incolora. EP: 434.
- (2) Una porción de 972 mg de azida de sodio se añadió a temperatura ambiente a una solución de 40 ml en DMF de

4,3 g del (3R,4S)-3-[(metilsulfonil)oxi]metil-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo en (1) y se agitó a 60 °C durante 7 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 3,7 g de (3R,4S)-3-(azidometil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia oleosa incolora. EP: 381.

(3) Una porción de 1,5 g de borohidruro de sodio se añadió en porciones a 0 °C a 50 ml de una solución en metanol de 3,7 g de (3R,4S)-3-(azidometil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo obtenido en (2) y 5,6 g de cloruro de níquel(II) hexahidrato, y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se sometió a filtración en celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 2,3 g de clorhidrato de (3S,4S)-3-(aminometil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia amorfa incolora. EP: 355.

Ejemplo de referencia 65

(1) Una porción de 10 ml de cloruro de tionilo se añadió a 10 ml de una suspensión en tolueno de 1 g de ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxílico y 0,75 ml de DMF y se agitó a 80 °C durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en 10 ml de dicloroetano y 5,0 ml de tolueno, se mezcló con 673 mg de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y 2,5 ml de trietilamina y se agitó a 70 °C durante 30 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, se acidificó por adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y a continuación se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 1 g de N-metoxi-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida como un sólido incoloro. EP: 224.

(2) En una atmósfera de argón, 14 ml de una solución 1,04 M de metil litio se añadió a 0 °C a 10 ml de una solución en THF de 1,6 g de la N-metoxi-N-metil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida obtenida en (1), y se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se mezcló a una solución acuosa saturada de ácido clorhídrico 1 M para inactivar la reacción, y a continuación se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 1,1 g de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)etanona como una sustancia oleosa incolora. EP: 179.

Ejemplo de referencia 66

Una porción de 203 mg de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %) y 734 mg de 1-(2-cloro-1-metil-1H-indol-3-il)etanona sintetizada a partir de oxiindol de acuerdo con el método del "European Journal of Medicinal Chemistry", 1991, vol. 26, p. 179-188, se añadieron en dicho orden a temperatura ambiente a una solución mezclada de 498 mg de fenol y 10 ml de dimetilacetamida y se agitó a 90 °C durante 2 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 703 mg de 1-(1-metil-2-fenoxi-1H-indol-3-il)etanona como un sólido incoloro. EP: 266.

Ejemplo de referencia 67

1-azulen-1-ietanona se sintetizó a partir de azuleno de acuerdo con el método descrito en "Justus Liebigs Annalen der Chemie", 1959, vol. 625, p. 108 -123. EP: 171.

Ejemplo de referencia 68

De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 2, (3S,4R)-3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]metil-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina se produjo a partir de (3S,4R)-3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]metil-4-fenilpirrolidina que se había sintetizado a partir de (4S)-4-bencil-3-[(2E)-3-fenilprop-2-enol]-1,3-oxazolidin-2-ona, de acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 - 6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502. EP: 388.

Ejemplo de referencia 69

Una porción de 1,00 g de DMSO se disolvió en 10 ml de diclorometano, y 0,56 ml de cloruro de oxalilo se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos. Después de 30 minutos de agitación, una solución en diclorometano (10 ml) de 581 mg de [(3S,4R)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol que se había obtenido a partir de (3S,4R)-3-[(terc-butil(dimetil)silil)oxi]metil-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3 se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos y se agitó durante 45 minutos. Una porción de 2,70 ml de trietilamina se añadió a la disolución de reacción manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos, se permitió que la temperatura interna se calentara hasta 0 °C durante 30 minutos o más, y esta se agitó adicionalmente a 0 °C durante 60 minutos. Con enfriamiento de hielo, la solución de reacción se mezcló con agua para inactivar la reacción, se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Por concentraron a presión reducida, (3S,4R)-4-fenil-1-(trifluoro-acetil)pirrolidina-3-carboaldehído se obtuvo como un producto en bruto. Una porción de 1,35 g de triacetoxiborohidruro de sodio se añadió a temperatura ambiente a una mezcla del producto crudo así obtenido, 365 mg de (R)-(+)-1-(1-naftil)etil-amine, una cantidad catalíticamente eficaz de ácido acético y 20 ml de 1,2-dicloroetano, y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se lavó con una

disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que se volvió neutra, y la solución de lavado combinada se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 886 mg de (1R)-1-(1-naftil)-N-[[[(3R,4R)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)piridin-3-il]metil]etanamina como una sustancia oleosa incolora. EP: 427.

Ejemplo de referencia 70

De la misma forma que en el método del Ejemplo de referencia 54, se produjo (3S,4R)-3-([[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo usando el correspondiente material de partida. EP: 470.

Ejemplo de referencia 71

de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2,3-([[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina se produjo a partir de 3-(4-[[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-fenilpirrolidina que se había sintetizado a partir de trans-cinamato de metilo, de acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", (Holland), 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502. FP: 388.

Ejemplo de referencia 72

De la misma forma que en el Ejemplo de referencia 69, (1R)-1-(1-naftil)-N-[[[(4-fenil-1-(trifluoroacetil)piridin-3-il]metil]etanamina se produjo a partir de [4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol que se había obtenido a partir de 3-([[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidina de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 3. FP: 427.

Ejemplo de referencia 73

Una solución en piridina de 3-([[(terc-butil(dimetil)silil]oxi]metil)-4-fenilpirrolidina que se había sintetizado a partir de trans-cinamato de metilo, de acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron"; 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, se mezcló con anhídrido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, esta se concentró a presión reducida con destilación azeotrópica en tolueno, y se añadieron THF y una solución de TBAF 1 M en THF al residuo así obtenido y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación de la forma convencional para obtener (1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il)metanol. EP: 220.

Ejemplo de referencia 74

El [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo se obtuvo a partir de (1R)-1-(1-naftil)-N-[[[(4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina respectivamente llevando a cabo la protección con el grupo Boc y la hidrólisis en ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4(3) y el Ejemplo de referencia 5. EP: 431, RMN 1: 1,30-1,50 (13 H, m), 2,05 - 2,25 (1 H, m), 2,26 - 2,29 (1 H, m), 2,35 - 2,55 (1 H, m), 2,70 - 2,88 (1 H, m), 2,88 - 3,00 (1 H, m), 5,88 - 6,10 (1 H, m), 6,64 - 6,70 (1 H, m), 7,00 - 7,21 (1 H, m), 7,30 - 7,44 (2 H, m), 7,48 - 7,60 (2 H, m), 7,82 - 7,90 (1 H, m), 7,90 - 8,02 (1 H, m), 8,02 - 8,08 (1 H, m).

Ejemplo de referencia 75

El [(4-bencilpirrolidin-3-il)metil][[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se obtuvo de la misma manera que en el método del Ejemplo de referencia 74, usando el correspondiente material de partida. FP: 445.

Ejemplo de referencia 76

El [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(4-(2-feniletil)pirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo se obtuvo de la misma manera que en el método del Ejemplo de referencia 74, usando los correspondientes materiales de partida. FP: 459.

Ejemplo de referencia 77

Una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M se añadió a temperatura ambiente a una solución en metanol de 2-oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (Wako Pure Chemical Industries (Wako), Japón) y se agitó durante 13 horas. La solución de reacción se acidificó por adición de ácido clorhídrico 1 M, y el sólido así precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 2-oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico. FP: 206.

Ejemplo de referencia 78

Se añadieron HOBt y clorhidrato de WSC se añadieron a una solución en DMF de ácido 2-oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico. Transcurridos 30 minutos, esta se mezcló con (1R)-(+)-(1-naftil)etilamina y se agitó adicionalmente durante la noche. Agua y bicarbonato de sodio se añadieron en ese orden a una solución de la solución de reacción, y el material sólido precipitado se recogió por filtración y se secó a continuación. El material sólido así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-2-oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxamida (Ejemplo de referencia 78-1) a partir de un eluato de baja polaridad, y su diastereómero (Ejemplo de referencia 78-2) a partir de un eluato de alta polaridad, respectivamente.

Ejemplo de referencia 78-1: FP: 359.
Ejemplo de referencia 78-2: FP: 359.

Ejemplo de referencia 79

1-Bencil-4-metilpirrolidina-3-carboxilato de etilo sintetizado de acuerdo con el método de la publicación de patente internacional WO 2000/15611 se redujo con hidruro de aluminio y litio de acuerdo con el método de la publicación de patente internacional WO 2000/59502. Se añadió terc-butildifenilclorosilano a una solución de THF y del (1-bencil-4-metilpirrolidin-3-il)metanol así obtenido, se añadió hidruro de sodio a lo anterior con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 1-bencil-3-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-4-metilpirrolidina. AP: 444.

Ejemplo de referencia 80

1-Bencil-3-([terc-butil(difenil)silil]oxi)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidina se sintetizó de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 79, a partir de 1-bencil-4-(trifluorometil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo que se había sintetizado de acuerdo con el método de "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", vol. 8, 1998, p. 2833 - 2838. AP: 498.

Ejemplo de referencia 81

1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina-3-carboxilato de etilo, que se había sintetizado de acuerdo con el método de "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", vol. 6, 1996, p. 295 - 300, se redujo con hidruro de aluminio y litio de acuerdo con el método de la publicación de patente internacional 2000/59502. Mediante la protección del grupo hidroxilo del {1-bencil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il}metanol así obtenido usando terc-butil-dimetilsililclorosilano y diisopropiletilamina, se obtuvo 1-bencil-3-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina. FP: 450.

Ejemplo de referencia 82

Trifenilfosforanilidenacetato de metilo se añadió a una solución en tolueno de fenilacetaldehído y se calentó a temperatura de reflujo durante 17 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener (2E)-4-fenilbute-2-noato de metilo. FP: 177.

Ejemplo de referencia 83

De acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", (Holland), 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, 1,4-Dibencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo se sintetizó usando (2E)-4-fenilbute-2-noato de metilo. FP: 310.

Ejemplo de referencia 84

De acuerdo con el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, se sintetizó la 1,3-dibencil-4-([terc-butil(dimetil)silil]oxi)metil]pirrolidina usando 1,4-dibencilpirrolidin-3-carboxilato de metilo. FP: 396.

Ejemplo de referencia 85

(2E)-5-Fenilpente-2-noato de metilo se sintetizó a partir de 3-fenilpropanal de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 82. FP: 191.

Ejemplo de referencia 86

De acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, 1-Bencil-4-(2-feniletil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo se sintetizó a partir de metil (2E)-5-fenilpente-2-noate.

Ejemplo de referencia 87

De acuerdo con el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, 1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(2-feniletíl)pirrolidina se sintetizó usando 5 1-bencil-4-(2-feniletíl)pirrolidina-3-carboxilato de metilo. FP: 410.

Ejemplo de referencia 88

De acuerdo con el método de la solicitud de patente internacional WO 2000/59502, 10 1-bencil-4-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3,3-dimetilpirrolidina se sintetizó usando 1-bencil-4,4-dimetilpirrolidina-3-carboxilato de etilo que se había sintetizado de acuerdo con el método de la publicación de patente internacional WO 2000/15611. AP: 458.

Ejemplo de referencia 89

15 De acuerdo con la técnica de "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters", 1991, vol. 1, N° 12, p. 757 - 760, 1-bencil-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (fabricado por Aldrich, EE.UU.) se añadió a una solución en T de hidruro de aluminio y litio en un baño de hielo, y a continuación se agitó a 60 °C durante 1,5 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener (1-bencilpirrolidin-3-il)metanol. 20 FP: 192.

Ejemplo de referencia 90

25 Diisopropiletilamina y terc-butildimetil-clorosilano se añadieron en ese orden a una solución de cloroformo de (1-bencilpirrolidin-3-il)metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidina. EP: 306.

Ejemplo de referencia 91

30 Una solución en metanol de 1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)pirrolidina se mezcló con paladio al 10 % sobre carbono y formiato de amonio y se agitó a 50 °C durante 3 horas. Tras la filtración sobre una capa de celite, el disolvente del filtrado se evaporó, y el residuo así obtenido se mezcló con cloroformo, trifluoroacetato de etilo y trietilamina y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(trifluoroacetil)pirrolidina. EP: 312. 35

Ejemplo de referencia 92

40 se añadió TBAF a una solución en THF de 3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-(trifluoroacetil)pirrolidina y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener [1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol. EP: 198.

Ejemplo de referencia 93

45 Usando [1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol, la reacción de oxidación y la reacción de alquilación reductora se llevaron a cabo con las mismas técnicas del Ejemplo de referencia 4(1) y el Ejemplo de referencia 4(2) para sintetizar (1R)-1-(1-naftil)-N-[[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina. EP:351.

Ejemplo de referencia 94

50 Usando (1R)-1-(1-naftil)-N-[[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina, se llevaron a cabo la protección por adición del grupo Boc y la hidrólisis mostradas en el Ejemplo de referencia 4(3) y el Ejemplo de referencia 5 para obtener [(1R)-1-(1-naftil)etil](pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo. EP: 355. 55

Ejemplo de referencia 95

60 De acuerdo con el método del "Journal of the American Chemical Society", vol. 72, 1950, p. 1415, se añadió anilina a una solución acuosa de ácido itacónico y se calentó a temperatura de reflujo durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, se enfrió con hielo y se mezcló con 70 ml de ácido clorhídrico 1 M, y los cristales así precipitados se recogieron por filtración para obtener el ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxílico. EP: 206.

Ejemplo de referencia 96

65 Una poción de 10 ml de una solución en DMF de 500 mg de ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxílico se mezcló con 935 mg de clorhidrato de WSC, 396 mg de HOBt y 500 mg de (1 R)-1-naftiletilamina y se agitó a temperatura ambiente

durante 3 días. Tras finalizar la reacción, se añadieron a lo anterior 100 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el sólido así formado se recogió mediante filtración para obtener 1,01 g de N-(1R)-1-(1-naftil)etil]-5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida como un sólido incoloro. EP: 359.

5 Ejemplo de referencia 97

Una solución en metanol de 1-bencil-5-oxo-3-pirrolidinacarboxilato de metilo se mezcló con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras finalizar la reacción, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y el metanol se evaporó. Los cristales así formados se recogieron para obtener para obtener
10 ácido 1-bencil-5-oxo-3-pirrolidina-carboxílico. FN: 218.

Ejemplo de referencia 98

Se añadió 4-metoxibencilamina a una solución acuosa de ácido itacónico y se calentó a temperatura de reflujo durante
15 12 horas. Tras finalizar la reacción, se enfrió en un baño de hielo y se mezcló con ácido clorhídrico 1 M, y los cristales así precipitados se recogieron para obtener para obtener ácido 1-(4-metoxibencil)-5-oxopirrolidina-3-carboxílico como cristales incoloros. EP: 250.

Ejemplo de referencia 99

1,1'-carbonilbisimidazol se añadió a una solución en THF de ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxílico y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron a lo anterior borohidruro de sodio y 2,0 ml de agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 4-(hidroximetil)-1-fenilpirrolidin-2-ona. EP: 192.

20 Ejemplo de referencia 100

Se añadió cloruro de oxalilo a solución en diclorometano de DMSO a -78 °C y se agitó durante 20 minutos. Sucesivamente, esta se mezcló con una solución en diclorometano de 4-(hidroximetil)-1-fenilpirrolidin-2-ona y a continuación con trietilamina 15 minutos después, y se agitó durante 30 minutos. A continuación, se llevaron a cabo la elaboración y la purificación para obtener 5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carbaldehído. EN: 188.

Ejemplo de referencia 101

Al llevar a cabo la reacción de reducción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 99, 1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona se obtuvo a partir de ácido 1-bencil-5-oxo-3-pirrolidina-carboxílico. FP: 206.

Ejemplo de referencia 102

Trietilamina y un complejo de piridina-trióxido de azufre se añadieron a una solución en DMSO de 1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se llevaron a cabo su elaboración y su purificación de la forma convencional para obtener 1-bencil-5-oxopirrolidina-3-carbaldehído. EI: 203.

45 Ejemplo de referencia 103

Al llevar a cabo la reacción de reducción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 99, 1-ciclohexil-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona se obtuvo a partir de ácido 1-ciclohexil-5-oxopirrolidina-carboxílico (fabricado por Matrix, EE.UU.) FP: 198.

50 Ejemplo de referencia 104

Al llevar a cabo la reacción de oxidación de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 100, 1-ciclohexil-5-oxopirrolidina-carbaldehído se obtuvo a partir de 1-ciclohexil-4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona. FN: 194.

55 Ejemplo de referencia 105

Usando la (3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-nitrofenil)pirrolidina obtenida en el Ejemplo de referencia 17, la amidación se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 50 para producir
60 6-[(3R,4S)-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(4-nitrofenil)pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de bencilo.

Ejemplo de referencia 106

Usando la (3R,4S)-1-bencil-3-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-(2-metilfenil)pirrolidina obtenida en el Ejemplo de referencia 127 que se describe más adelante, la eliminación del grupo bencilo y la amidación con adipato de monoetilo se llevaron a cabo en ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16 y el Ejemplo de referencia 50

para producir 6-[(3R,4S)-3-({(terc-butil(dimetil)silil)oxi}metil)-4-(2-metilfenil)pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de etilo.

De la misma forma que los métodos de los Ejemplos de referencia 1 a 106 anteriormente mencionados, los compuestos de los Ejemplos de referencia 107 a 204 se produjeron usando los respectivos materiales de partida. Las estructuras y datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de referencia se muestran en las Tablas 4 a 21.

Ejemplo 1

(1) [(3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metanol se disolvió en 6 ml de diclorometano y 1,53 ml de trietilamina, 6 ml de una solución en DMSO preparada disolviendo 1,71 g de un complejo de piridina-trióxido de azufre añadido a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -10 °C o menos, y estas se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se mezcló con hielo y a continuación se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida para obtener (3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-carbaldehído como un producto bruto.

(2) Una porción de 1,46 g de triacetoxiborohidruro de sodio se añadió a temperatura ambiente a una mezcla del producto crudo (3R,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-carbaldehído así obtenido, 376 mg de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, una cantidad catalíticamente eficaz de ácido acético y 20 ml de 1,2-dicloroetano, y se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la solución de reacción hasta que se volvió neutra, y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 718 mg de (1R)-1-(1-naftil)-N-[(3S,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina como una sustancia oleosa incolora.

(3) Una porción del 389 mg de la (1R)-1-(1-naftil)-N-[(3S,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina así obtenida se disolvió en 5 ml de acetato de etilo y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo. La solución de reacción se diluyó con hexano y el sólido precipitado así obtenido se recrystalizó en acetato de etilo y hexano para obtener 268 mg de clorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)-N-[(3S,4S)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina cristales incoloros.

Ejemplo 2

Una porción de 224 mg de {(3R,4S)-1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il]metil}[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se disolvió en 9,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. El precipitado se recogió por filtración y se recrystalizó en metanol-acetato de etilo para obtener 85 mg de (1R)-N-[(3S,4S)-1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il]metil-1-(1-naftil)etil]etanamina como un sólido incoloro.

Ejemplo 3

(1) Una porción de 1,0 ml de una solución en diclorometano que contenía 180 mg de 6-(cloroformil)hexanoato de etilo se añadió a temperatura ambiente a una mezcla de 357 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, 88 mg de trietilamina y 9,0 ml de diclorometano, y se agitó durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 556 mg de 7-[(3R,4S)-3-({(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-7-oxoheptanoato de etilo como una sustancia oleosa de color marrón claro.

(2) La hidrólisis y la eliminación de Boc del compuesto así obtenido se llevaron a cabo en orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 y el Ejemplo 5 que se describe más adelante, produciendo de esta forma clorhidrato del ácido 7-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-7-oxoheptanoico.

Ejemplo 4

La eliminación del grupo Boc del 7-[(3R,4S)-3-({(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-7-oxoheptanoato de etilo producido en el Ejemplo 3(1) se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 2 para producir clorhidrato de 7-[(3S,4S)-3-({[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-7-oxoheptanoato de etilo.

Ejemplo 5

Una porción de 237 mg de ácido 6-[(3R,4S)-3-({(terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico se disolvió en 2,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ 1,4-dioxano y 2,0 ml de metanol a temperatura ambiente y se agitó durante 62 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y a continuación se disolvió en 2,0 ml de acetato de etilo, se mezcló con 1,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol y se extrajo con acetato de etilo, y el precipitado así obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 40 mg de clorhidrato del ácido 6-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico como un sólido incoloro.

Ejemplo 6

Una porción de 2,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano se añadió a 5,0 ml de una solución en etanol de 200 mg de clorhidrato del ácido 6-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Al evaporar el disolvente y cristalizar el residuo en acetato de etilo-hexano, se obtuvieron 154 mg de clorhidrato de 6-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-6-oxohexanoato de etilo como un sólido incoloro.

Ejemplo 7

Al llevar a cabo reacciones de amidación, hidrólisis y eliminación de Boc en ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 19, Ejemplo de referencia 20 y Ejemplo 5, el clorhidrato de ácido 5-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-5-oxohexanoico se produjo a partir de (1R)-1-(1-naftil)etil[[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y glutarato de monoetilo.

Ejemplo 8

Al llevar a cabo las reacciones de amidación y eliminación de Boc en ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 19 y el Ejemplo 2, el clorhidrato de 5-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-5-oxopentanoato de etilo se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y glutarato de monoetilo.

Ejemplo 9

(1) Se añadió ácido succínico a una mezcla de 1,0 g de [(1R)-1-(1-naftil)etil][[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, 235 mg de trietilamina y 15 ml de THF a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución de reacción se mezcló con ácido clorhídrico 1 M para inactivar la reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 1,72 g de ácido 4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoico crudo (compuesto A) como una sustancia amorfa incolora. Una porción de 1,0 g del residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 525 mg de ácido 4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoico como un sólido incoloro.

(2) El ácido 4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoico así obtenido se sometió a eliminación de Boc con cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo para obtener clorhidrato del ácido 4-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoico.

Ejemplo 10

Al llevar a cabo la amidación y eliminación de Boc en ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 19 y el Ejemplo 5, el clorhidrato de N,N-dimetil-4-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanamida se obtuvo a partir del ácido 4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoico obtenido en el Ejemplo 9(1) y dimetilamina.

Ejemplo 11

Una mezcla de 350 mg del ácido 4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoico bruto obtenido en el Ejemplo 9(1), 101 mg de clorhidrato de éster de etilglicina, 45 mg de HOBt, 73 mg de trietilamina y 5 ml de diclorometano se mezcló con 190 mg de clorhidrato de WSC y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo) para obtener 315 mg de ((4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoil)amino)acetato de etilo como una sustancia oleosa incolora.

(2) Sometiendo el ((4-[(3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoil)amino)acetato de etilo así obtenido a hidrólisis y la eliminación de Boc en

ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 y el Ejemplo 5, se obtuvo el clorhidrato del 4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-4-oxobutanoyl]amino]acetato.

Ejemplo 12

- 5 Una porción de 440 mg de 4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoato de metilo se disolvió en 10 ml de metanol, mezclado con 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, se mezcló con 3 ml de THF y se agitó adicionalmente durante 3,5 horas. La solución de reacción se mezcló con agua y a continuación se concentró, añadiendo sucesivamente ácido clorhídrico 1 M a lo anterior hasta que el pH se convirtió en 2,0. El sólido así precipitado se recogió por filtración, se secó a presión reducida, y a continuación se disolvió en 2 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de THF, se mezcló con 1,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en THF y se añadió gota a gota a dietil éter, el precipitado resultante se recogió por filtración, y el filtrado se secó a presión reducida para obtener 320 mg de ácido 4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoico como un sólido incoloro.

Ejemplo 13

- 20 Al llevar a cabo la formación de sal de la misma manera que en el Ejemplo 1(3), se obtuvo el clorhidrato de 4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoato de metilo a partir de 4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonilbenzoato de metilo.

Ejemplo 14

- 25 Usando ácido 2,5-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico obtenido llevando a cabo la misma reacción del Ejemplo de referencia 29 y [(1R)-1-(1-naftil)etil] [[(3S,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, se produjo el clorhidrato del ácido 2,5-dicloro-4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]benzoico con el mismo método del Ejemplo 7.

Ejemplo 15

- 30 Usando ácido 2,5-dibromo-4-(metoxicarbonil)benzoico obtenido llevando a cabo la misma reacción del Ejemplo de referencia 29 y [(1R)-1-(1-naftil)etil] [[(3S,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, se produjo el clorhidrato del ácido 2,5-dibromo-4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]benzoico con el mismo método del Ejemplo 7.

Ejemplo 16

- 40 (1) Una solución mezclada de 198 mg [(1R)-1-(1-naftil)etil] [[(3S,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, 116 mg de ácido 4-(3-formilfenil)oxibenzoico, 0,2 ml de trietilamina y 5 ml de diclorometano se mezcló con 132 mg de clorhidrato de WSC y 18 mg de HOBt y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se mezcló con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M para inactivar la reacción y se extrajo con cloroformo, y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 286 mg de [[(3R,4S)-1-[4-(4-formilfenoxi)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il]metil][(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa de color amarillo claro. EP: 655.
- 45 (2) Una solución mezclada de 4 ml de 2,2-dimetilpropanol/1 ml de agua con 286 mg de [[(3R,4S)-1-[4-(4-formilfenoxi)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il]metil][(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se mezcló con 892 mg de dihidrogenofosfato de potasio, 1 ml de 2-metil-2-butenol y 394 mg de clorito de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al llevar a cabo su elaboración y su purificación con el método convencional, se obtuvieron 293 mg de ácido 4-(4-[[[(3R,4S)-3-[[[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]fenoxi]benzoico o como una sustancia oleosa de color amarillo pálido. EP: 671. (3) Al llevar a cabo la reacción de eliminación de Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5, se produjo el clorhidrato del ácido 4-(4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]fenoxi]benzoico a partir de ácido 4-(4-[[[(3R,4S)-3-[[[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]fenoxi]benzoico.

Ejemplo 17

- 60 Al llevar a cabo la misma reacción que en el Ejemplo 16, se produjo el clorhidrato del ácido 3-(4-[[[(3S,4S)-3-[[[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]fenoxi]benzoico a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil] [[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y el correspondiente material de partida.

Ejemplo 18

Una mezcla de 750 mg de $\{[(3R,4S)-1\text{-acrilol-4-fenilpirrolidin-3-il}]metil\}[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]carbamato$ de terc-butilo y 8 ml de un disolvente mixto etanol: cloroformo (4:1) se mezcló con 487 mg de isonipecotato de etilo y se agitó a 60 °C durante 6 horas, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 700 mg de $1-\{3-[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}-3\text{-oxopropil}\}piperidina-4\text{-carboxilato}$ de etilo como una sustancia amorfa de color amarillo pálido. Al llevar a cabo la reacción de eliminación de Boc del compuesto así obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 2, se obtuvo el diclorhidrato de $1-\{3-[(3S,4S)-3-\{(1R)-1-(1\text{-naftil})etil\}amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}-3\text{-oxopropil}\}piperidina-4\text{-carboxilato}$ de etilo.

Ejemplo 19

Al llevar a cabo la hidrólisis y eliminación de Boc en ese orden de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 y el Ejemplo 5, se produjo el diclorhidrato del ácido $1-\{3-[(3S,4S)-3-\{(1R)-1-(1\text{-naftil})etil\}amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}-3\text{-oxopropil}\}piperidina-4\text{-carboxílico}$ a partir de $1-\{3-[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}-3\text{-oxopropil}\}piperidina-4\text{-carboxilato}$ de etilo.

Ejemplo 20

(1) 10 ml de una solución en THF de 940 mg de $\{[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]\{[(3R,4S)-4\text{-fenilpirrolidin-3-il}]metil\}carbamato$ de terc-butilo se mezcló con 0,3 ml de trietilamina y 3,54 g de CDI y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó con ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa saturada de salmuera, y la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro. Mediante evaporación del disolvente a presión reducida, se obtuvieron 1,23 g de $\{[(3R,4S)-1-(1H\text{-imidazol-1-ilcarbonil})-4\text{-fenilpirrolidin-3-il}]metil\}[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]carbamato$ de terc-butilo como una sustancia amorfa de color amarillo pálido. EP: 525.

(2) Una solución de 40 ml en acetonitrilo de 1,234 g de $\{[(3R,4S)-1-(1H\text{-imidazol-1-ilcarbonil})-4\text{-fenilpirrolidin-3-il}]metil\}[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]carbamato$ de terc-butilo se mezcló con 0,60 ml de yoduro de metilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Mediante evaporación de la solución de reacción a presión reducida, se obtuvieron 1,966 g de yoduro de $1-\{[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}carbonil\}-3\text{-metil-1H-imidazol-3-io}$ se obtuvo como un sólido de color amarillo pálido. EP: 539.

(3) 6,0 ml de una solución en diclorometano de 250 mg de yoduro de $1-\{[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}carbonil\}-3\text{-metil-1H-imidazol-3-inio}$ y 31 mg de trimetilamina se mezcló con 48 mg de 4-piperidina-carboxilato de etilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo y se lavó con agua. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 106 mg de $1-\{[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}carbonil\}piperidina-4\text{-carboxilato}$ de etilo como una sustancia amorfa de color blanco.

(4) 3,0 ml de una solución en etanol de 105 mg de $1-\{[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}carbonil\}piperidina-4\text{-carboxilato}$ de etilo se mezcló a temperatura ambiente con 1,0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó por adición de ácido clorhídrico 1 M y a continuación se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 86 mg de ácido $1-\{[(3R,4S)-3-\{(terc\text{-butoxicarbonil})[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}carbonil\}piperidina-4\text{-carboxílico}$ se mezcló a temperatura ambiente con 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se cristalizó en 1,4-dioxano-diisopropil éter para obtener 80 mg de clorhidrato del ácido $1-\{[(3S,4S)-3-\{(1R)-1-(1\text{-naftil})etil\}amino\}metil]-4\text{-fenilpirrolidin-1-il}\}carbonil\}piperidina-4\text{-carboxílico}$ como un sólido de color blanco.

Ejemplo 21

(1) 1,5 ml de una solución en DMF de 72 mg de $\{[(3R,4S)-1-(4\text{-naftilbenzoil})-4\text{-fenilpirrolidin-3-il}]metil\}[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]carbamato$ de terc-butilo se mezcló con 153 mg de azida de sodio y 304 mg de clorhidrato de trietilamina y se agitó a 120 °C durante 2 horas. Mediante post-tratamiento y purificación con el método convencional se obtuvieron 68 mg de $[(1R)-1-(1\text{-naftil})etil]\{[(3R,4S)-4\text{-fenil-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)benzoil]pirrolidin-3-il}\}metil\}carbamato$ de terc-butilo como una sustancia amorfa de color amarillo. EN: 601

(2) Al llevar a cabo la reacción de eliminación de Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5, clorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)-N-(((3S,4S)-4-fenil-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)benzoil]pirrolidin-3-il)metil)etanamina se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-4-fenil-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)benzoil]pirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 22

(1) Una mezcla de 100 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo, 53 mg de clorhidrato de WSC, 37 mg de HOBt y 1,5 ml de cloruro de metileno se mezcló con 51 mg de ácido 4-(amino-sulfonil)benzoico y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con agua y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 120 mg de (((3R,4S)-1-[4-(aminosulfonil)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(2) 1,6 ml de una solución en 1,4-dioxano de 110 mg de (((3R,4S)-1-[4-(aminosulfonil)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se mezcló con 1,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se mezcló con agua y se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. la capa orgánica se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato sódico anhidro y a continuación se concentró a presión reducida. Mediante cristalización del residuo así obtenido en acetato de etilo, se obtuvieron 65 mg de 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil}bencenosulfonamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 23

(1) Una mezcla de 130 mg de (((3R,4S)-1-(4-naftilbenzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo, 32 mg de clorhidrato de hidroxilamina, 65 µl de trietilamina y 1,3 ml de etanol se calentaron a temperatura de reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se concentró a presión reducida para obtener 135 mg de (((3R,4S)-1-[4-((Z)-(hidroxiamino)(imino)metil)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como un producto bruto.

(2) Una mezcla de 63 mg del (((3R,4S)-1-[4-((Z)-(hidroxiamino)(imino)metil)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo bruto así obtenido, 11 µl de piridina y DMF se enfrió en hielo, se mezcló con 21 µl de clorocarbonato de 2-etilhexilo y se agitó con enfriamiento de hielo durante 1 hora. La solución de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con 0,6 ml de xileno y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 horas. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 56 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-1-[4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo como un sólido amorfo de color amarillo pálido.

(3) 1,6 ml de una solución en 1,4-dioxano de 50 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-1-[4-(5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo se mezcló con 0,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y a continuación se cristalizó en acetato de etilo para obtener 20 mg de clorhidrato de 3-(4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil}fenil)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-ona en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 24

(1) 5 ml de una solución en acetona de 260 mg de (((3R,4S)-1-(4-hidroxibenzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo obtenido a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo y ácido 4-hidroxibenzoico, por amidación de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 19, se mezcló con 130 mg de carbonato de potasio, y a continuación la solución de reacción se mezcló con 0,1 ml de bromoacetato de etilo y se calentó a temperatura de reflujo durante 3 horas. Tras enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 264 mg de 4-(((3R,4S)-3-(((terc-butilcarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil}fenoxi)acetato de etilo en forma de una sustancia amorfa incolora. FP: 637.

(2) Una solución mezclada de 264 mg de 4-(((3R,4S)-3-(((terc-butilcarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil}fenoxi)acetato de

etilo y 3,0 ml de 1,4-dioxano se mezcló con 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 174 mg de

(3) Una mezcla de 174 mg de (4-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)acetato de metilo como una sustancia amorfa incolora. FP: 537.

(3) Una mezcla de 174 mg de (4-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)acetato de etilo y 3,0 ml de un disolvente mixto THF:agua (2:1) se mezcló con 22 mg de hidróxido de litio y se agitó a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción, se neutralizó por adición de ácido clorhídrico 1 M. Esta se extrajo con cloroformo, se secó con sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento fraccionada (acetónitrilo-agua) y a continuación se trató con ácido clorhídrico para obtener 31 mg de ácido (4-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}fenoxi)acético como un sólido incoloro.

Ejemplo 25

Al llevar a cabo las reacciones de amidación, eliminación de Boc e hidrólisis en ese orden de la misma manera que en el

Ejemplo de referencia 19, Ejemplo 24(2) y Ejemplo 24(3), se produjo clorhidrato del ácido 4-{2-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil}benzoico a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil][(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo y ácido [4-(metoxicarbonil)fenil]acético.

Ejemplo 26

(1) Una solución en DMF de 140 mg de ácido (4-[(3R,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}benzoico se mezcló con 39 mg de CDI y se agitó durante 1 hora. Una porción de 23 mg de metanosulfonamida y 36 µl de DBU se añadieron a lo anterior y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se mezcló con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 155 mg de [(3R,4S)-1-(4-[(metilsulfonil)amino]carbonil}benzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil][(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

(2) 1,6 ml de una solución en 1,4-dioxano de 160 mg de [(3R,4S)-1-(4-[(metilsulfonil)amino]carbonil}benzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil][(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo se mezcló con 1,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se disolvió en agua. Se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida a continuación. El residuo así obtenido se cristalizó con acetato de etilo para obtener 85 mg de N-(metoxisulfonil)-4-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}benzamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 27

Una porción de 320 mg de ácido 4-[(3S,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]sulfonil}benzoico se disolvió a temperatura ambiente en 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con dietil éter y a continuación se concentró a presión reducida, el residuo así obtenido se disolvió en THF y se mezcló con diisopropil éter, y el precipitado sólido así obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para obtener 183 mg de clorhidrato del ácido 4-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]sulfonil}benzoico como un sólido incoloro.

Ejemplo 28

Una porción de 262 mg de 6-[(3R,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]hexanoato de metilo se disolvió en 3 ml de metanol y 3 ml de THF, mezclado con 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. La solución de reacción se lavó con dietil éter, y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa hasta que se volvió de pH 3. Después de extraerla con dietil éter, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el ácido 6-[(3R,4S)-3-[(terc-butoxicarbonil][(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]hexanoico como un producto bruto. El producto bruto así obtenido se disolvió en 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano a temperatura ambiente, y la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron THF y dietil éter al residuo así obtenido, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 123 mg de clorhidrato del ácido 6-[(3S,4S)-3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]hexanoico como un

sólido de color blanco.

Ejemplo 29

- 5 De acuerdo con la técnica del resumen y los artículos, P 1-7 (pp. 48 - 49), 2004, Summer Symposium of The Japanese Society for Process Chemistry (JSPC), 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]ciclohexano carboxilato de etilo se trató en THF con terc-butóxido de potasio y agua, y a continuación se llevó a cabo la eliminación del grupo Boc de la misma manera que en el Ejemplo 5, produciendo de esta forma el diclorhidrato de
- 10 4-[(3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]ciclohexano carboxilato.

Ejemplo 30

- Una porción de 170 mg de
- 15 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]metil]benzoato de metilo se disolvió en 4 ml de metanol, mezclado con 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante 41 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió clorhídrico 1 M al residuo hasta que se volvió de pH 3. Se extrajo con cloroformo y se lavó con una solución acuosa saturada de salmuera, y a continuación la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida
- 20 para obtener el ácido 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]metil]benzoico como un producto bruto. El producto bruto así obtenido se disolvió en 3,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y 30 ml de dioxano a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y a continuación se disolvió en 2,0 ml de dioxano, se mezcló con 2,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo y se mezcló con diisopropil éter, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 76 mg de diclorhidrato del ácido
- 25 4-[(3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]metil]benzoico como un sólido incoloro.

30 Ejemplo 31

- (1) 10 ml de una solución en Durante la noche de [(1R)-1-(1-naftil)etil]-[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo se mezcló con 1,3 g de carbonato de potasio y 1,0 g de 3,4,5-trifluorobenzoato de metilo y se agitó durante la noche a 110 °C. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con
- 35 sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 2,1 g de 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-3,5-difluorobenzoato de metilo como una sustancia amorfa incolora.
- (2) Una porción de 60 ml de una solución mezclada de metanol-THF (1:1) de 2,09 g de
- 40 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-3,5-difluorobenzoato de metilo se mezcló con 7,5 ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a 80 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 M al el residuo así obtenido, y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 2,02 g de ácido
- 45 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-3,5-difluorobenzoico.
- (3) 20 ml de una solución en 1,4-dioxano de 2,01 g de ácido
- 50 4-[(3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-3,5-difluorobenzoico se mezcló con 2,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). El producto purificado se disolvió en 1,4-dioxano-dietil éter, cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano se añadió a lo anterior, y los cristales así precipitados se recogieron mediante filtración y a continuación se recrystalizaron en 1,4-dioxano-agua, obteniendo de esta forma 484 mg de clorhidrato del ácido 3,5-difluoro-4-[(3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]benzoico.

Ejemplo 32

- 55 (1) Una mezcla de 223 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]-[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, 78,6 mg de trietilamina y 4,5 ml de MeCN se mezcló, con enfriamiento de hielo, con 215 mg de 2-[(4-nitrophenoxi)carbonil]oxi]benzoato de metilo y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 189 mg de
- 60 (3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carbamato de 2-(metoxycarbonil)fenilo como una sustancia amorfa de color blanco.
- 65 (2) Una mezcla de 151 mg de (3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carbamato de 2-(metoxycarbonil)fenil y 20 ml de un disolvente

mixto THF-metanol (1:1) se mezcló con 1,0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y a continuación se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 145 mg de ácido 2-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico como una sustancia amorfa incolora.

(3) 2,0 ml de una solución en 1,4-dioxano de 145 mg de ácido 2-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico se mezcló con 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 39 mg de ácido 2-(((3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico como una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo 33

Una porción de 1,05 g de ácido 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico se disolvió en 10 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación la solución de reacción se concentró bajo presión reducida. Para eliminar el exceso de cloruro de hidrógeno, el residuo se disolvió en cloroformo y se concentró de nuevo a presión reducida. Al suspender el residuo así obtenido en THF-tolueno, se obtuvieron 784 mg de ácido 4-(((3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico como un producto en bruto. Una porción de 235 mg del producto bruto así obtenido se suspendió en THF-tolueno y se calentó a temperatura de reflujo durante 50 minutos, y a continuación el precipitado resultante se recogió por filtración para obtener 217 mg de clorhidrato del ácido 4-(((3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico como un sólido de color blanco.

Ejemplo 34

2,0 ml de una solución en 1,4-dioxano de 40 mg del (3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carbamato de 2-(metoxycarbonil)fenilo obtenido en la etapa (1) del Ejemplo 32 se mezcló con 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, El residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se añadió 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano al producto purificado así obtenido, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener 30 mg de clorhidrato de (3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carbamato de 2-(metoxycarbonil)fenilo como una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo 35

Usando el (3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxycarbonil)fenilo obtenido en la síntesis del Ejemplo de referencia 44, y llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 34, se produjo el clorhidrato de (3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidina-1-carbamato de 4-(metoxycarbonil)fenilo usando el correspondiente material de partida.

Ejemplo 36

Llevando a cabo las reacciones de la misma manera que en el Ejemplo 32 y en el Ejemplo 1(3), el clorhidrato del ácido 3-metoxi-4-(((3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil]((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo y el correspondiente material de partida.

Ejemplo 37

Llevando a cabo la formación de carbamato, la eliminación del grupo Boc, la hidrólisis y la formación de sal de la misma manera que en el Ejemplo 32(1), Ejemplo 34 y Ejemplo 24(3), el clorhidrato del ácido 5-(((3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)isofáltico se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil]((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo y el correspondiente material de partida.

Ejemplo 38

(1) 2 ml de una solución en diclorometano de 3-(((2,5-dioxipirrolidin-1-il)oxi)carbonil)oxi)-2,2-dimetilpropionato de metilo preparado a partir de 136 mg de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropionato de metilo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 46 se añadió a 5 ml de solución en diclorometano de 235 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y 0,21 ml de trietilamina. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 227 mg de (3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropilo como una sustancia amorfa incolora.

(2) 2,5 ml de una solución en tolueno de 227 mg de (3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropilo se mezcló con 1,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se mezcló con tolueno, se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno-metanol) para obtener (3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropilo como un producto en bruto.

(3) Una mezcla del (3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropilo bruto obtenido en (2) y 3,0 ml de un disolvente mezclado metanol-THF (2:1) se mezcló con 0,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La solución de reacción se neutralizó por adición de 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo a continuación con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se mezcló con cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se concentró a presión reducida a continuación. Mediante recristalización del residuo en agua-THF-diisopropil éter, se obtuvieron 48 mg de clorhidrato del ácido 2,2-dimetil-3-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)oxi)propiónico se obtuvo como un sólido incoloro.

Ejemplo 39

Llevando a cabo la formación de carbamato, la hidrólisis y la eliminación del grupo Boc de la misma manera que en el Ejemplo 38(1), Ejemplo 32(2) y Ejemplo 32(3), el clorhidrato del ácido 4-[2-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)oxi)etil]benzoico se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil] [(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil}carbamato de terc-butilo y el correspondiente material de partida.

Ejemplo 40

Usando ([2,5-dioxipirrolidin-1-il]oxi)carbonil)oxi)acetato de etilo obtenido de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 46 y [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo, y llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 39, se produjo el ácido ([2,5-dioxipirrolidin-1-il]oxi)carbonil)oxi)acético usando el correspondiente material de partida.

Ejemplo 41

(1) Una mezcla de 262 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)carbamato de terc-butilo y 10 ml de tolueno se mezcló con 0,085 ml de trietilamina y 120 mg de 4-isocianato benzoato de etilo a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a 90 °C. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico 1 M y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 365 mg de 4-(((3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoato de etilo como una sustancia amorfa de color amarillo pálido.

(2) Una porción de 214 mg de 4-(((3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoato de etilo se disolvió en 5,0 ml de etanol, mezclado con 1,0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se vertió sobre ácido clorhídrico 1 M, y el precipitado así formado se recogió por filtración. El material sólido así formado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 131 mg de ácido 4-(((3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoico como una sustancia amorfa incolora.

(3) 3,0 ml de una solución en 1,4-dioxano de 130 mg de ácido 4-(((3R,4S)-3-(((terc-butoxicarbonil)((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoico

se mezcló con 0,8 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se mezcló con acetato de etilo, y el sólido así formado se recogió por filtración para obtener 96 mg de clorhidrato del ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoico como un sólido de color marrón claro.

Ejemplo 42

Una porción de 124 mg del 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo 41(1) se disolvió en 3,0 ml de acetato de etilo, y se añadió a lo anterior 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 83 mg de 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoato de etilo como una sustancia amorfa de color marrón claro.

Ejemplo 43

(1) Una porción de 162 ml de una solución acuosa de hidróxido potásico 0,1 M se añadió a 50 ml de una solución en metanol de 3,01 g de piridina-3,5-dicarboxilato de dimetilo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se lavó con dietil éter, y la capa acuosa se concentró a presión reducida. El residuo se mezcló con etanol y se agitó a 50 °C durante 15 horas. El material insoluble se eliminó por filtración, y a continuación el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,51 g de 5-(metoxycarbonil)nicotinato de potasio en forma de cristales blancos.

(2) Una porción de 3,29 ml de DPPA se añadió con enfriamiento de hielo a 24 ml de una solución mezclada de THF-DMF (1:1) de 3,04 g de 5-(metoxycarbonil)nicotinato de potasio y 2,32 ml de trietilamina y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con agua, solución acuosa de bicarbonato de sodio y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Por concentraron a presión reducida, se obtuvo 5-(azidocarbonil)nicotinato de metilo como un sólido de color amarillo pálido.

(3) 2 ml de una solución en tolueno de 115 mg de 5-(azidocarbonil)nicotinato de metilo se agitó con calentamiento a 90 °C durante 1 hora, y a continuación la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una mezcla de 215 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo, 0,07 ml de trietilamina y 2,0 ml de solvente mixto tolueno/DMF (1:1) se añadió gota a gota a lo anterior y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, se lavó con agua y solución acuosa saturada de salmuera en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro a continuación. Esta se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 88 mg de 5-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)nicotinato de metilo como una sustancia oleosa de color marrón.

(4) La sustancia oleosa así obtenida se sometió a hidrólisis y eliminación del grupo Boc de la misma forma que en el Ejemplo 41(2) y el Ejemplo suplementario 41 (3) para producir diclorhidrato del ácido 5-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)nicotínico.

Ejemplo 44

(1) Una mezcla de 144 mg de monometil éster del ácido trans-1,4-ciclohexanodicarboxílico, 213 mg de DPPA y 6 ml de tolueno se mezcló con 157 mg de trietilamina a temperatura ambiente y se agitó a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente de forma espontánea, y se añadió a lo anterior 2 ml de una solución en tolueno de 332 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M en ese orden y se secó con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 336 mg de trans-4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)ciclohexanocarboxilato de metilo como una sustancia amorfa incolora.

(2) 8,0 ml de una solución en metanol de 330 mg de trans-4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)ciclohexano-carboxilato de metilo se mezcló con 1,5 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 176

mg de ácido trans-4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)ciclo

hexano carboxílico como una sustancia amorfa incolora.

(3) 6,0 ml de una solución en 1,4-dioxano de 175 mg de ácido trans-4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)ciclohexano carboxílico se mezcló con 1,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), y el sólido así obtenido se recristalizó en cloroformo-dietil éter para obtener 36 mg de ácido trans-4-(((3S,4S)-3-((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)ciclohexano carboxílico como un sólido de color blanco.

Ejemplo 45

(1) Una solución en 1,4-dioxano de 250 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](((3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo se mezcló, con enfriamiento de hielo, con 0,13 ml de trietilamina y 250 mg de 3-metoxi-4-((4-nitrofenoxi)carbonil)amino)benzoato de metilo y se agitó durante la noche a 80 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 245 mg de 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)-3-metoxi benzoato de metilo como una sustancia amorfa incolora.

(2) Una mezcla de 243 mg de 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)-3-metoxi benzoato de metilo y 6,0 ml de un disolvente mixto THF-metanol (2:1) se mezcló con 1,0 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se mezcló con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 227 mg de ácido 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil] amino) metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil) amino)-3 -metoxibenzoico como una sustancia oleosa de color marrón claro.

(3) 8,0 ml de una solución en 1,4-dioxano de 226 mg de ácido 4-(((3R,4S)-3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)-3-metoxi benzoico se mezcló con 2,0 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se cristalizó en 1,4-dioxano-diisopropil éter para obtener 180 mg de clorhidrato del ácido 3-metoxi-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)amino)benzoico como un sólido de color beige.

Ejemplo 46

(1) Una porción de 0,43 ml de DMSO se disolvió en 6 ml de diclorometano, y 3 ml de una solución de diclorometano de 0,26 ml de cloruro de oxalilo se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos. Después de 30 minutos de agitación, 10 ml de una solución en diclorometano de 270 mg de [(3R,4S)-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il]metanol que se había sintetizado de acuerdo con la técnica de Ling et al. ("Tetrahedron", 2001, vol. 57, p. 6579 -6588) y el método de la publicación de patente internacional WO 2000/59502 se añadió a lo anterior manteniendo la temperatura interna a -60 °C o menos y se agitó durante 30 minutos. Una porción de 1,27 ml de trietilamina se añadió a la disolución de reacción manteniendo la temperatura interna a -50 °C o menos, y a continuación se permitió que la temperatura interna se calentara hasta 0 °C durante 30 minutos o más, y esta se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se mezcló con agua para inactivar la reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. Esta se concentró a presión reducida para obtener (3R,4S)-1-bencil-4-fenilpirrolidina-3-carbaldehído como producto en bruto.

(2) Una mezcla de 173 mg del producto bruto así obtenido, 5 gotas de ácido acético y 10 ml de dicloroetano se agitó durante 30 minutos, y a continuación se mezcló con 642 mg de triacetoxiborohidruro de sodio a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se mezcló con agua para inactivar la reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de salmuera, se secó con sulfato sódico y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo) y una cromatografía en gel de sílice NH (hexano-acetato de etilo) para obtener 221 mg de (1R)-N-(((3S,4S)-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)-1-(1-naftil)etanamina. Una porción de 221 mg del compuesto así obtenido se disolvió en 5 ml de acetato de etilo, se mezcló con 1 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/ acetato de etilo y se concentró. La concentración a presión reducida con destilación azeotrópica de tolueno se repitió adicionalmente 3 veces. El residuo se mezcló con cloroformo-diisopropil éter, y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener 240 mg de diclorhidrato de (1R)-N-(((3S,4S)-1-bencil-4-fenilpirrolidin-3-il]metil)-1-(1-naftil)etanamina.

Ejemplo 47

Una porción de 215 mg de 3-[(3S,4R)-1-bencil-4-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]pirrolidin-3-il]benzoato de metilo, que se había producido oxidando 3-[(3S,4R)-1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]benzoato de metilo y condensando con (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 46(1) y llevando a cabo la protección del grupo Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4(3), se disolvió en 4 ml de metanol, mezclado con 3 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Esta se mezcló con 3 ml de THF y se agitó adicionalmente durante 5 horas a temperatura ambiente, y a continuación la solución de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se mezcló con agua y se lavó con dietil éter, y a continuación se añadió clorhídrico 1 M al anterior hasta que su pH bajó a 2. Después de extracción con cloroformo, la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el ácido 3-[(3S,4R)-1-bencil-4-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]pirrolidin-3-il]benzoico como un producto bruto. El producto bruto así obtenido se disolvió en 1 ml de 1,4-dioxano, se mezcló con 1,0 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en THF y se añadió gota a gota a dietil éter, el precipitado resultante se recogió por filtración, y el producto filtrado se secó a presión reducida para obtener 135 mg de diclorhidrato del ácido 3-[(3S,4S)-1-bencil-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]pirrolidin-3-il]benzoico.

Ejemplo 48

Una porción de 310 mg de 6-{(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}-6-oxohexanoato de bencilo se disolvió en 2 ml de metanol y 2 ml de THF, mezclado con 2 ml de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se lavó con dietil éter, se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa hasta que su pH bajó a 2,0, y a continuación se extrajo con cloroformo. Tras lavado con una solución acuosa saturada de salmuera, la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Mediante la purificación del residuo así obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se obtuvo el ácido 6-{(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}-6-oxohexanoico. El compuesto así obtenido se disolvió en 2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/1,4-dioxano y se concentró a presión reducida. Se añadieron THF y dietil éter al residuo, el precipitado así obtenido se recogió por filtración, y el producto filtrado se secó a presión reducida para obtener 200 mg de clorhidrato del ácido 6-{(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il}-6-oxohexanoico como un sólido incoloro.

Ejemplo 49

Llevando a cabo reacciones sucesivas de formación de carbamato, hidrólisis y eliminación del grupo Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 44 y el Ejemplo 33, se produjo el clorhidrato del ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]carbonil)oxi]benzoico usando el correspondiente material de partida.

Ejemplo 50

Llevando a cabo la hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo 38(3), se produjo el ácido 4-(((3S,4S)-3-(4-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]pirrolidin-1-il]carbonil)oxi]benzoico usando los correspondientes materiales de partida.

Ejemplo 51

Llevando a cabo sucesivamente las reacciones de la misma manera que en los métodos del Ejemplo de referencia 53 y en el Ejemplo 38(3), se produjo el ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1S)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)oxi]benzoico usando los correspondientes materiales de partida.

Ejemplo 52

Una solución mezclada con 2,0 ml de THF, 1,0 ml de agua y 0,5 ml de metanol que contenía 261 mg de (3S,4S)-3-(((1R)-1-(3-metoxifenil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo se mezcló con 45 mg de hidróxido de litio y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se acidificó añadiendo ácido benzoico 1 M y posteriormente se trató y se purificó de la manera convencional para obtener 136 ml de ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(3-metoxifenil)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil)oxi]benzoico como una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo 53

(1) 1,0 ml de una solución en dicloroetano de 119 mg de (3S,4S)-3-(aminometil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo y 62 mg de 3-acetilbenzotiofeno se mezcló con 0,12 ml de tetraisopropoxi titanio y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con 1,0 ml de metanol, se mezcló con 38 mg de borohidruro de sodio, se agitó adicionalmente durante 1 hora y a continuación se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 95 mg de (3S,4S)-3-([1-(1-benzotien-3-il)etil]amino)metil-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo como una sustancia amorfa de color amarillo. EP: 515.

(2) Llevando a cabo sucesivamente la hidrólisis y la formación de sal de (3S,4S)-3-([1-(1-benzotien-3-il)etil]amino)metil-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo de la misma manera que en los métodos del Ejemplo 52 y el Ejemplo 1(3), se produjo el ácido 4-([[(3S,4S)-3-([1-(1-benzotien-3-il)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]oxi)benzoico.

Ejemplo 54

(1) 2,0 ml de una solución en THF de 253 mg de (3S,4S)-3-(aminometil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo y 144 mg de 5-acetilbenzodioxano se mezcló con 0,12 ml de un complejo de trifluoruro de boro en dietil éter a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 146 mg de (3S,4S)-3-([1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)etil]amino)metil-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice como una sustancia amorfa incolora. EP: 517.

(2) El clorhidrato del ácido 4-([[(3S,4S)-3-([1-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]oxi)benzoico se produjo llevando a cabo la reacción de (3S,4S)-3-([1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)etil]amino)metil-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo de la misma forma que el método del Ejemplo 53(2).

Ejemplo 55

Llevando a cabo sucesivamente las reacciones de aminación reductora e hidrólisis de la misma manera que en los métodos del Ejemplo de referencia 53(1) y en el Ejemplo 38(3), se produjo el ácido 4-([[(3S,4S)-3-([1-(1-azulen-1-ilet)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]oxi)benzoico usando el correspondiente material de partida.

Ejemplo 56

Llevando a cabo la reacción de la misma manera que en el método del Ejemplo 55, se produjo el ácido 4-([[(3S,4S)-3-([1-(1-metil-2-fenoxi-1H-indol-3-il)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]oxi)benzoico usando el correspondiente material de partida.

Ejemplo 57

Una porción de 470 mg de (1R)-1-(1-naftil)-N-([[(3R,4R)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina se disolvió en 8 ml de acetato de etilo y se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo. Se añadió dietil éter a la solución de reacción, y los cristales así precipitados se recrystalizaron en acetato de etilo y dietil éter para obtener 258 mg de clorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)-N-([[(3R,4R)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 58

Llevando a cabo sucesivamente la protección del grupo Boc, hidrólisis, acetilación y la eliminación de Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4(3), Ejemplo de referencia 5, Ejemplo de referencia 18 y el Ejemplo 2 respectivamente, el clorhidrato de (1R)-N-([[(3R,4R)-1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina se produjo a partir de (1R)-1-(1-naftil)-N-([[(3S,4R)-4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina.

Ejemplo 59

Llevando a cabo sucesivamente las reacciones de la misma manera que en los métodos del Ejemplo de referencia 58, Ejemplo de referencia 53 y el Ejemplo 38(3), el ácido 4-([[(3R,4R)-3-([[(1S)-1-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil]oxi)benzoico se produjo a partir de (3S,4R)-3-([terc-butil(dimetil)si-il]oxi)metil-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de 4-(metoxicarbonil)fenilo usando respectivamente los correspondientes materiales de partida.

Ejemplo 60

Al llevar a cabo la formación de sal de la misma manera que en el Ejemplo 57, el clorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)-N-[[4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina se produjo a partir de (1R)-1-(1-naftil)-N-[[4-fenil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]etanamina.

5 Ejemplo 61

A -78 °C, 1,4 ml de cloruro de oxalilo se añadió gota a gota a 25 ml de una solución en diclorometano de 2,35 ml de DMSO y se agitó durante 20 minutos. 10 ml de una solución en diclorometano de 1,21 g de (1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il)metanol se añadió a lo anterior y se agitó durante 30 minutos, y se añadieron a lo anterior 7,0 ml de trietilamina y se agitó durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en 100 ml de agua con hielo, se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo así obtenido se mezcló con 22 ml de dicloroetano, 0,71 g de (1R)-(+)-1-naftiletilamina, 2,63 g de triacetoxiborohidruro de sodio y 0,24 ml de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Tras finalizar la reacción, esta se mezcló con 50 ml de agua y 50 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 726 mg de (1R)-N-[(1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina como una sustancia oleosa incolora. Esta se mezcló con 10 ml de acetato de etilo y 0,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo, y la solución resultante se concentró. Mediante su cristalización (acetato de etilo-hexano), se obtuvieron 574 mg de clorhidrato de (1R)-N-[(1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina como un sólido incoloro.

Ejemplo 62

6 ml de una solución en THF de 300 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]{{4-fenilpirrolidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo se mezclaron con 0,29 ml de trietilamina y 0,13 ml de cloruro de pivaloilo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras finalizar la reacción, se añadieron a lo anterior 20 ml de agua y el THF se evaporó. Esta se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio, y a continuación la capa orgánica se concentró. El residuo así obtenido se mezcló con 10 ml de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se agitó a 50 °C durante 4 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se evaporó, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y se cristalizó (dietil éter-acetato de etilo) para obtener 92 mg de clorhidrato de (1R)-N-[[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 63

De la misma forma que en el Ejemplo 62, el clorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)N-[[4-fenil-1-propionilpirrolidin-3-il]metil]etanamina se produjo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil]{{4-fenilpirrolidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo y el correspondiente material de partida.

40 Ejemplo 64

8 ml de una solución en acetonitrilo de 192 mg de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico se mezcló con 392 mg de clorhidrato de WSC, 62 mg de HOBt y 400 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]{{4-fenilpirrolidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Tras finalizar la reacción, 30 ml de agua se añadieron a lo anterior, y se evaporó el acetonitrilo. Esta se extrajo con etilamina, la capa orgánica se concentró, y a continuación el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo). Esta se mezcló adicionalmente con 2 ml de acetato de etilo y 0,5 ml de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se agitó a 60 °C durante 4 horas. Tras finalizar la reacción, esta se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se concentró, y a continuación el residuo así obtenido se purificó de nuevo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-acetato de etilo), se trató con cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se cristalizó (acetato de etilo - hexano) para obtener 43 mg de clorhidrato de 2-metil-1-[3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]-1-oxopropan-2-ol como un sólido incoloro.

Ejemplo 65

10 ml de una solución en THF de 500 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]{{4-fenilpirrolidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo se mezcló con 0,34 ml de cloroformiato de etilo y se agitó a 50 °C. Una porción de 0,24 ml de trietilamina y 20 ml de agua se añadieron a lo anterior, y el disolvente se evaporó. Esta se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó. El residuo así obtenido se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 312 mg de 3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato de etilo en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 66

Una mezcla de 215 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]{{4-fenilpirrolidin-3-il}metil}carbamato de terc-butilo y 5 ml de diclorometano se mezcló con 119 mg de isocianato de fenilo y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La

solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 270 mg de {[(1-(anilino-carbonil)-4-fenilpirrolidin-3-il)metil][(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo} como un sólido incoloro. El compuesto así obtenido se disolvió en 5 ml de acetato de etilo, mezclado con 1 ml de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración para obtener 56 mg de clorhidrato de 3-([(1R)-1-(1-naftil)etil]amino)metil)-N,4-difenilpirrolidina-1-carboxamida como un sólido de color blanco.

Ejemplo 67

8,0 ml de una solución en acetato de etilo de 318 mg de ácido 1-acetilpiperidina-4-carboxílico se mezcló con 0,18 ml de cloroformiato de etilo, 0,52 ml de trietilamina y 400 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil]-[(4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo en ese orden y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Esta se mezcló con 10 ml de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. El disolvente se evaporó, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol). Esta se trató con cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se concentró a sequedad para obtener 75 mg de clorhidrato de (1R)-N-[(1-[(1-acetilpiperidin-4-il)carbonil]-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina como un sólido de color rosa claro.

Ejemplo 68

5 ml de una solución en THF de 100 mg de la N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-2-oxo-4-fenilpirrolidina-3-carboxamida obtenida a partir de un eluato de alta polaridad del Ejemplo de referencia 78 se mezcló con 0,84 ml de un complejo borano-THF (solución 1 M de THF) y se calentó durante la noche a temperatura de reflujo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó por adición de ácido clorhídrico a la solución de reacción y se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente de nuevo, se volvió alcalina por adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M a la solución de reacción y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol-solución acuosa de amoníaco). Esta se capturó en ácido fumárico con el método habitual y a continuación se cristalizó en etanol-acetato de etilo para obtener 58 mg de difumarato de (1R)-1-(1-naftil)-N-[(4-fenilpirrolidin-3-il)metil]etanamina como un sólido incoloro.

Ejemplo 69

De acuerdo con las técnicas de "Journal of Organic Chemistry", 2001, vol. 66, p. 1403-1412, una mezcla de 215 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][(4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo, 113 mg de clorobenceno y 3 ml de tolueno se mezcló con 231 mg de terc-butoxido de potasio y se calentó a 135 °C durante 36 horas en un tubo sellado. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 85 mg de [(1,4-difenilpirrolidin-3-il)metil][(1R)-1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como una sustancia oleosa incolora. El compuesto así obtenido se disolvió en 2 ml de acetato de etilo, mezclado con 1 ml de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el sólido así precipitado se recogió mediante filtración para obtener 30 mg de dicloruro de (1R)-N-[(1,4-difenilpirrolidin-3-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina como un sólido de color púrpura.

Ejemplo 70

10 ml de una solución en THF de 500 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][(4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo se mezcló con 0,26 ml de cloruro de metanosulfonilo y se agitó a 50 °C. Una porción de 0,24 ml de trietilamina y 20 ml de agua se añadieron a lo anterior, y el disolvente se evaporó. Esta se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó. El residuo así obtenido se trató con una solución de cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 294 mg de clorhidrato de (1R)-N-[(metilsulfonil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 71

De la misma forma que en el Ejemplo 61, el clorhidrato de (1R)-N-[(1-acetil-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]-1-(3-metoxifenil)etanamina se produjo usando la correspondiente (1R)-1-(3-metoxifenil)etanamina en lugar de la (1R)-(+)-(1-naftil)etilamina.

Ejemplo 72

Una mezcla de 10,8 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][(4-fenilpirrolidin-3-il)metil]carbamato de terc-butilo, 2,6 mg de ácido butírico, 3,4 mg de HOBT, 3,5 µl de trietilamina, 60 µl de 1-metilpirrolidin-2-ona y 0,8 ml de DMF se mezcló con 100 mg

de PS-Carbodiimida (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. A temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcló con 50 mg de MP-Carbonate (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) y 50 mg de PS-Isocyanate (fabricado por Argonaut Technologies) y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener [(1-butiril-4-fenilpirrolidin-3-il)metil][1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como un producto bruto. 0,5 ml de una solución en metanol del producto bruto así obtenido se mezcló con 0,5 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Mediante concentración de la solución de reacción a presión reducida, se obtuvieron 9,6 mg de clorhidrato de (1R)-N-[(1-butiril-4-fenilpirrolidin-3-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina.

Ejemplo 73

Una mezcla de 12,9 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, 6,3 mg de ácido 3-metoxicarbonilbenzoico, 4,1 mg de HOBt y 1 ml de DMF se mezcló a temperatura ambiente con 75 mg de PL-DCC Resin (fabricada por Polymer Laboratories, Reino Unido) y se agitó durante 15 horas. A temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcló con 50 mg de MP-Carbonate (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) y 50 mg de PS-Isocyanate (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) y se agitó durante 4 horas, y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3-{[3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirro-lidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo como un producto en bruto. 0,5 ml de una solución en metanol del producto bruto así obtenido se mezcló con 0,5 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Mediante concentración de la solución de reacción a presión reducida, 3-{[3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}benzoato de metilo se obtuvo como un producto en bruto. 0,5 ml de una solución en THF del producto bruto así obtenido se mezcló con 0,5 ml de metanol y 0,5 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M a temperatura ambiente y se agitó a 50 °C durante 15 horas. La solución de reacción se mezcló con 1,1 ml de ácido clorhídrico 1 M y se concentró a presión reducida. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento fraccionada (metanol-solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %) para obtener 5,2 mg de ácido 3-{[3-((terc-butoxicarbonil)[(1R)-(1-naftil)etil]amino)metil]-4-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}benzoico.

Ejemplo 74

Una mezcla de 9,9 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil][4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo, 4,9 mg de 2-clorobenzaldehído, 50 µl de ácido acético y 0,5 ml de DMF se mezcló a temperatura ambiente con 75 mg de MP-Triacetoxiborohidruro (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) y se agitó durante 15 horas. A temperatura ambiente, la solución de reacción se mezcló con 50 mg de MP-Isocyanate (fabricado por Argonaut Technologies, EE.UU.) y se agitó durante 4 horas, y la solución de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener {[1-(2-cloro-benzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil}[1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo como un producto en bruto. 0,5 ml de una solución en metanol del producto bruto así obtenido se mezcló con 0,5 ml de solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento fraccionada (metanol-solución acuosa de ácido fórmico al 0,1 %) para obtener 3,3 mg de N-[[1-(2-clorobenzoil)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina.

Ejemplo 75

Al llevar a cabo la reacción de eliminación de bencilo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16, y a continuación se llevaron a cabo sucesivamente las reacciones de trifluoroacetilación, eliminación de TBDPS, oxidación, alquilación reductora y formación de sal de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2, Ejemplo de referencia 3 y Ejemplo 1, oxalato de (1R)-N-[[4-metil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina se sintetizó a partir de 1-bencil-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]metil]-4-metilpirrolidina.

Ejemplo 76

Al llevar a cabo la reacción de eliminación de bencilo a partir de los respectivos correspondientes materiales de partida de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 16, y a continuación se llevaron a cabo sucesivamente las reacciones de trifluoroacetilación, eliminación de TBS, oxidación, alquilación reductora y formación de sal de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2, Ejemplo de referencia 3, Ejemplo de referencia 69 y Ejemplo 57, clorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)-N-[[1-(trifluoroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il]metil]etanamina se sintetizó a partir de 1-bencil-3-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]metil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina.

Ejemplo 77

Llevando a cabo sucesivamente la protección del grupo Boc, hidrólisis, acetilación y la eliminación de Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4(3), Ejemplo de referencia 5, Ejemplo de referencia 18 y Ejemplo 2, clorhidrato de (1R)-N-[[1-acetil-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina se produjo a partir de (1R)-1-(1-naftil)-N-[[1-(trifluoroacetil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il]metil]etanamina.

Ejemplo 78

Al llevar a cabo sucesivamente la amidación, hidrólisis y eliminación de Boc de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 19, Ejemplo de referencia 20 y Ejemplo 5, clorhidrato del ácido 6-[3-bencil-4-({[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico se produjo a partir de adipato de monoetilo y [(4-bencilpirrolidin-3-il)metil][1-(1-naftil)etil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 79

Usando la (1R)-N-[[4-metil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina obtenida durante el procedimiento de producción del Ejemplo 75, ácido 6-[3-metil-4-({[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico se produjo llevando a cabo sucesivamente la protección del grupo Boc y la hidrólisis de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 4(3) y el Ejemplo de referencia 5, y a continuación llevar a cabo la reacción con el mismo procedimiento del Ejemplo 9 salvo que el anhídrido succínico se cambió por el anhídrido adípico.

Ejemplo 80

Usando 1-bencil-4-({[terc-butil(difenil)silil]oxi}metil)-3,3-dimetilpirrolidina, la reacción de eliminación de bencilo mostrada en el Ejemplo de referencia 16 se llevó a cabo y a continuación las reacciones se llevaron a cabo sucesivamente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 2, Ejemplo de referencia 3 y Ejemplo 1, produciendo de esta forma el oxalato de (1R)-N-[[4,4-dimetil-1-(trifluoroacetil)pirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina.

Ejemplo 81

8,0 ml de una solución en THF de 124 mg de [(1R)-1-(1-naftil)etil](pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo se mezcló con 45 µl de cloruro de benzoilo y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una porción de 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio se añadió a lo anterior, y el disolvente se evaporó. Esta se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera y se secó con sulfato de magnesio, y el disolvente se evaporó. El residuo así obtenido se trató con cloruro de hidrógeno 4 M / acetato de etilo y se recristalizó en isopropanol-dietil éter para obtener 100 mg de clorhidrato de (1R)-N-[(1-benzoilpirrolidin-3-il)metil]-1-(1-naftil)etanamina en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 82

Al llevar a cabo sucesivamente la amidación y la eliminación de Boc de la misma manera que en el Ejemplo 64, se produjo 4-[[3-({[1-(1-naftil)etil]amino}metil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzoato de metilo a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil](pirrolidin-3-ilmetil)carbamato de terc-butilo y el correspondiente material de partida.

Ejemplo 83

Usando 4-[[3-({[terc-butoxicarbonil]([1R)-1-(1-naftil)etil]amino}metil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzoato de metilo obtenido durante el procedimiento de producción del Ejemplo 82, la hidrólisis y la eliminación de Boc se llevaron a cabo sucesivamente de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 y el Ejemplo 5 para producir clorhidrato del ácido 4-[[3-({[1-(1-naftil)etil]amino}metil)pirrolidin-1-il]carbonil]benzoico.

Ejemplo 84

6,0 ml de una solución en THF de 300 mg de N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]-5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxamida se mezcló con 0,34 ml de un complejo borano-dimetil sulfuro y se agitó a 60 °C durante 1 hora. Sucesivamente, se mezcló con 7 ml de ácido clorhídrico 1 M y se agitó durante 1,5 horas. Tras finalizar la reacción, el disolvente se evaporó, el residuo se mezcló con 20 ml de ácido clorhídrico 1 M y se lavó con acetato de etilo, y a continuación la capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1 M y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente de la capa orgánica se evaporó, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener 125 mg de fumarato de (1R)-1-(1-naftil)-N-[(1-fenilpirrolidin-3-il)metil]etanamina como un sólido incoloro.

Ejemplo 85

El fumarato de (1R)-1-(3-Metoxifenil)-N-[(1-fenilpirrolidin-3-il)metil]etanamina se produjo utilizando la correspondiente (1R)-1-(3-Metoxifenil)etanamina en lugar de (1R)-(+)-(1-naftil)etilamina y llevando a cabo reacciones sucesivas con ácido 5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carboxílico de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 96 y el Ejemplo 84,

Ejemplo 86 y el Ejemplo 87.

20 ml de una solución en DMF de 1,16 g de ácido 1-bencil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico se mezcló con 2,0 g de clorhidrato de WSC y 859 mg de HOBt y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. 1,1 g de

(1R)-1-naftiletilamina se añadió sucesivamente al anterior y se agitó a 60 °C. Tras finalizar la reacción, esta se mezcló con 100 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se concentró, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol) y a continuación se recrystalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 856 mg y 831 mg de (3R)-1-bencil-N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]5-oxopirrolidina-3-carboxamida y (3S)-1-bencil N-[(1R)-1-(1-naftil)etil]5-oxopirrolidina-3-carboxamida (estereoisómeros no verificados). Ambos compuestos obtenidos se sometieron respectivamente a reducción de la misma forma que en el Ejemplo 84, se convirtió en sal con ácido fumárico y se recrystalizó en etanol-acetato de etilo para obtener fumarato de (1R)-N-[(3S)-1-bencilpirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina y fumarato de (1R)-N-[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]metil]-1-(1-naftil)etanamina.

Ejemplo 88

10 ml de una solución en dicloroetano de 0,53 g de 5-oxo-1-fenilpirrolidina-3-carbaldehído se mezcló con 508 mg de (1R)-1-(3-metoxifenil)etanamina y 0,1 ml de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Sucesivamente, esto se mezcló con 1,8 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Esta se mezcló con 40 ml de agua y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se concentró, y el residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), se trató con cloruro de hidrógeno 4 M /acetato de etilo y se concentró a sequedad para obtener 161 mg de clorhidrato de 4-([[(1R)-1-(3-metoxifenil)etil]amino]metil)-1-fenilpirrolidin-2-ona como un sólido incoloro.

Ejemplo 89

De la misma forma que en el Ejemplo 88, el clorhidrato de 1-bencil-4-([[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil)pirrolidin-2-ona se obtuvo a partir de 1-bencil-5-oxopirrolidina-3-carbaldehído y (1R)-1-naftiletilamina.

Ejemplo 90

De la misma forma que en el Ejemplo 88, clorhidrato de 1-ciclohexil-4-([[(1R)-1-(1-naftil)etil]amino]metil)pirrolidin-2-ona se obtuvo a partir de 1-ciclohexil-5-oxopirrolidina-3-carbaldehído y (1R)-1-naftiletilamina.

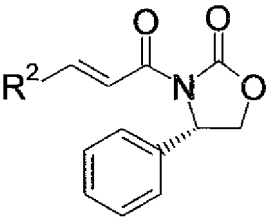
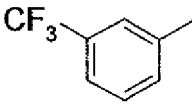
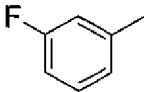
Ejemplo 91

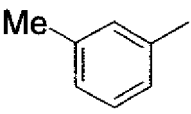
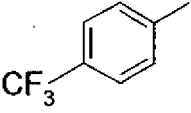
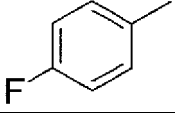
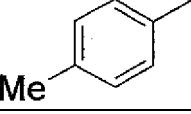
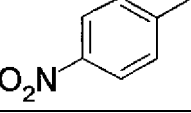
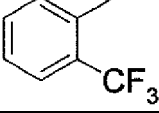
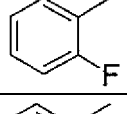
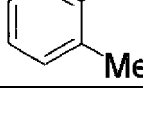
Al llevar a cabo la eliminación del grupo Boc a partir de [(1R)-1-(1-naftil)etil]([[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]carbamato de terc-butilo de la misma forma que en el Ejemplo 2, se produjo el diclorhidrato de (1R)-1-(1-naftil)-N-([[(3R,4S)-4-fenilpirrolidin-3-il]metil]etanamina.

De la misma forma que los métodos anteriormente mencionados de los Ejemplos 1 a 91, los compuestos de Ejemplo 92 a 363 se produjeron usando los respectivos materiales de partida correspondientes. Las estructuras y datos fisicoquímicos de los compuestos de Ejemplo se muestran en las Tablas 22 a 78.

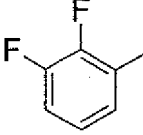
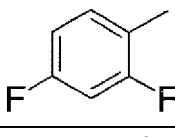
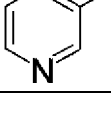
Además, las estructuras de otros compuestos de los compuestos de la invención se muestran en las Tablas 79 a 99. Estos se pueden sintetizar fácilmente usando los métodos descritos en los métodos de producción y en los Ejemplos anteriormente mencionados, métodos que son evidentes para los expertos en la materia, o métodos modificados de los mismos.

[Tabla 4]

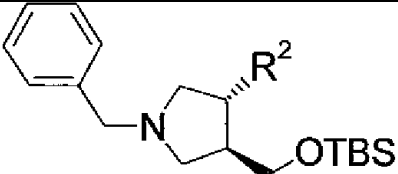
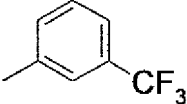
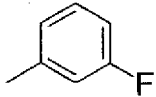
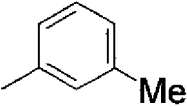
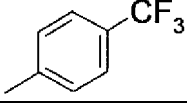
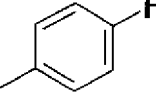
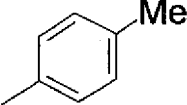
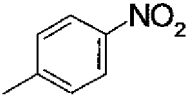
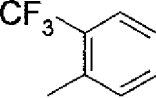
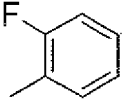
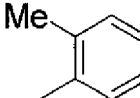
			
EjR	RSin	R²	DATOS
10	10		FP: 362
107	11		EP: 312

EjR	RSin	R ²	DATOS
108	11		EP: 330 (M+Na)
109	11		EP: 362
110	11		EP: 312
111	11		EP: 330 (M+Na)
112	11		EP: 361 (M+Na)
113	11		EP: 384 (M+Na)
11	11		FP: 312
114	11		EP: 308

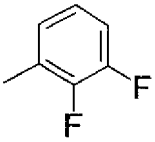
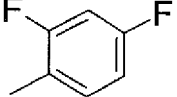
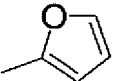
[Tabla 5]

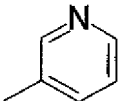
115	11		EP: 330
116	11		EP: 330
117	11		FP: 284
118	11		FP: 295

[Tabla 6]

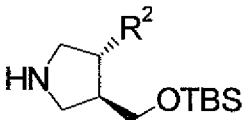
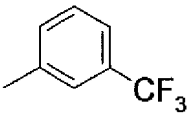
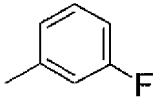
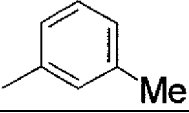
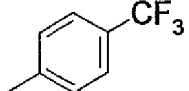
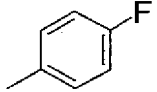
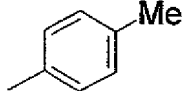
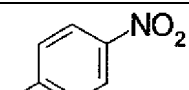
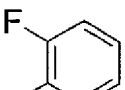
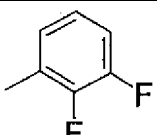
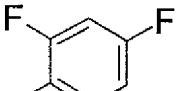
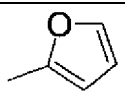
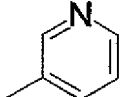
			
EjR	RSin	R ²	DATOS
14	14		FP: 450
119	14		EP: 400
120	14		EP: 396
121	14		EP: 450
122	14		EP: 400
123	14		EP: 396
124	14		EP: 427
125	14		EP: 450
126	14		FP: 400
127	14		EP: 396

[Tabla 7]

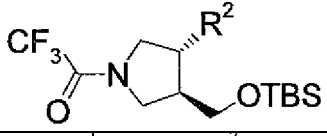
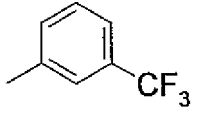
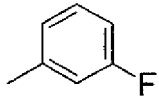
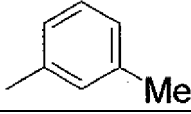
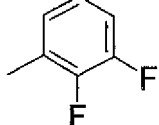
128	14		EP: 418
129	14		EP: 418
15	15		FP: 372

130	15		FP: 383
-----	----	---	---------

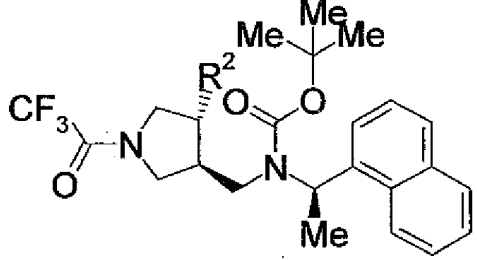
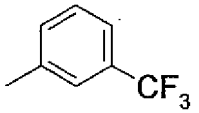
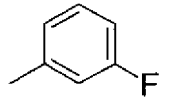
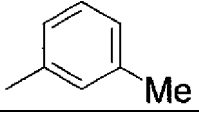
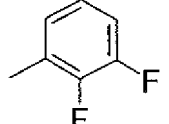
[Tabla 8]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
16	16		EP: 360
131	16		EP: 310
132	16		EP: 306
133	16		EP: 360
134	17		EP: 310
135	16		EP: 306
17	17		EP: 337
136	16		EP: 310
137	16		EP: 328
138	16		EP: 328
139	16		FP: 282
140	16		FP: 293

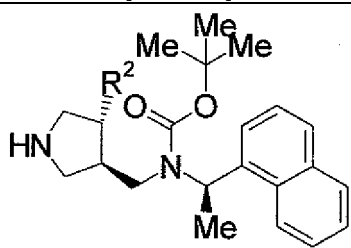
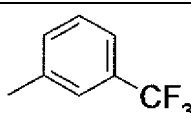
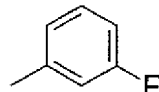
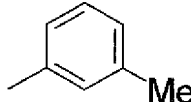
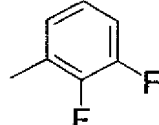
[Tabla 9]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
141	2		FP: 456
142	2		EP: 406
143	2		EP: 402
144	2		FP: 424

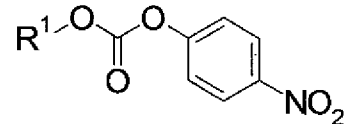
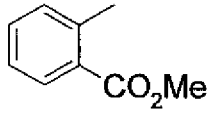
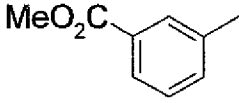
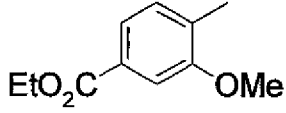
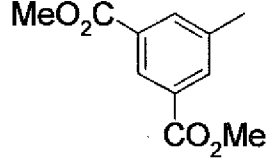
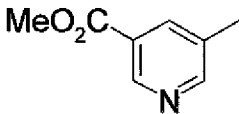
[Tabla 10]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
145	3,4		FP: 595
146	3,4		EP: 545
147	3,4		EP: 525
148	3,4		FP: 563

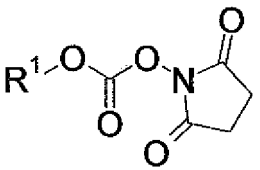
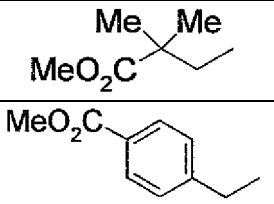
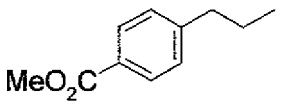
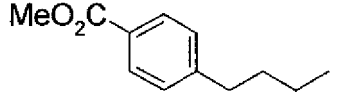
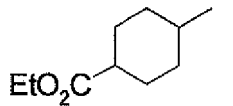
[Tabla 11]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
149	5		EP: 499
150	5		EP: 449
151	5		EP: 445
152	5		FP: 467

[Tabla 12]

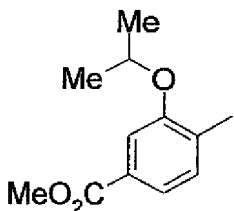
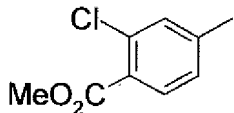
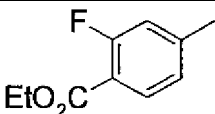
			
EjR	RSin	R ¹	DATOS
45	45		FP:318
153	45		FP: 318
154	45		FP: 362
155	45		FP: 376
156	45		EP: 319

[Tabla 13]

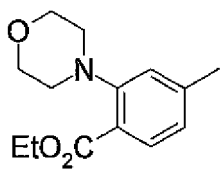
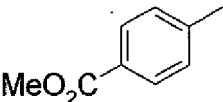
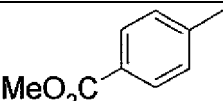
[Tabla 16]			
EjR	RSin	R ¹	DATOS
46	46		FP: 274
157	46		FP:308
158	46		FP: 322
159	46		FP: 336
160	46		FP:314

[Tabla 14]

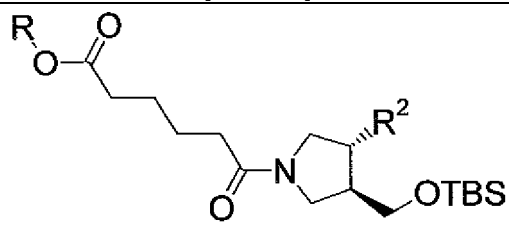
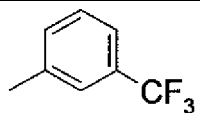
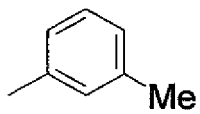
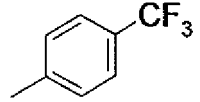
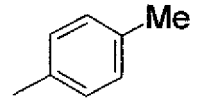
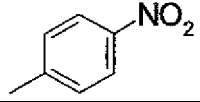
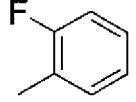
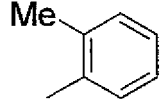
Tabla IV				
EjR	RSin	R¹	R⁸	DATOS
48	48		H	FP: 351
161	48		H	FP: 335
162	48		H	FP: 331
163	48		H	FP: 347

EjR	RSin	R ¹	R ⁸	DATOS
164	48		H	EP: 375
165	48		H	EP: 351
166	48		H	EP: 349

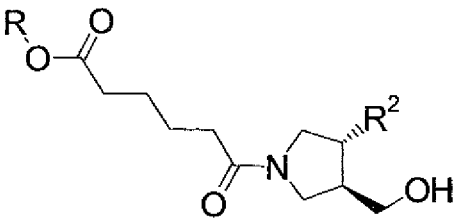
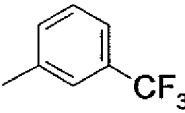
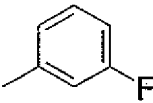
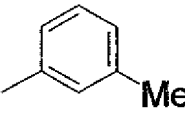
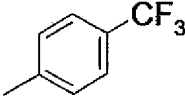
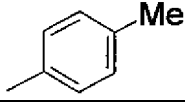
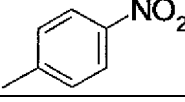
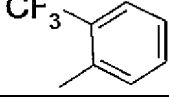
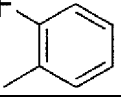
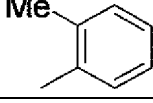
[Tabla 15]

167	48		H	EP: 416
168	48		Me	EP: 331
169	48		Bn	EP: 407

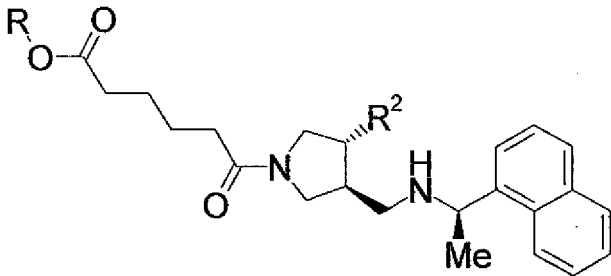
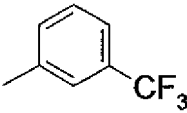
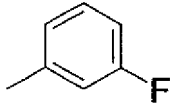
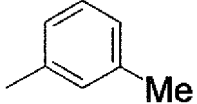
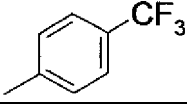
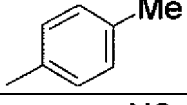
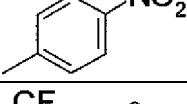
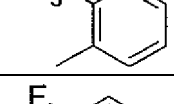
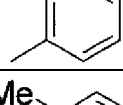
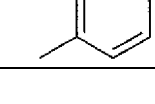
[Tabla 16]

				
EjR	RSin	R	R ²	DATOS
50	50	Bn		FP: 578
170	50	Bn		EP: 524
171	50	Et		EP: 516
172	50	Bn		EP: 524
105	105	Bn		EP: 555
173	50	Bn		FP: 528
106	106	Et		EP: 462

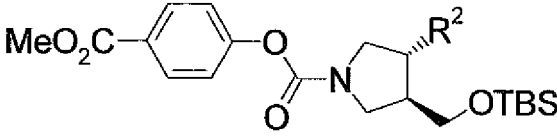
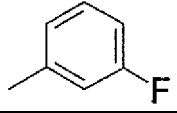
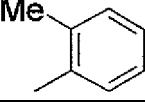
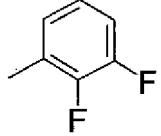
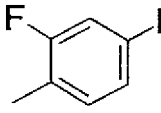
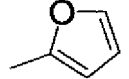
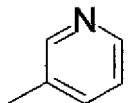
[Tabla 17]

				
EjR	RSin	R	R²	DATOS
51	51	Bn		FP: 464
52	52	Et		EP: 352
174	51	Bn		EP: 410
175	51	Et		EP: 402
176	51	Bn		EP: 410
177	51	Bn		EP
178	52	Et		EP: 402
179	51	Bn		FP: 414
180	51	Et		EP: 348

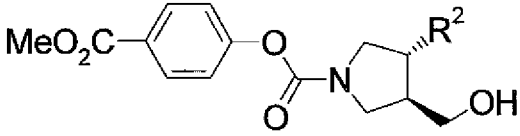
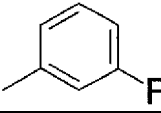
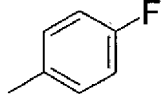
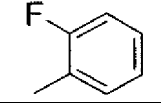
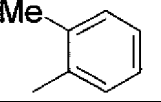
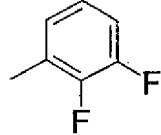
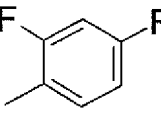
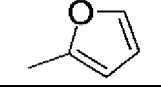
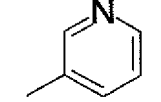
[Tabla 18]

				
EjR	RSin	R	R ²	DATOS
53	53	Bn		FP: 617
181	53	Et		EP: 505
182	53	Bn		EP: 563
183	53	Et		EP: 555
184	53	Bn		EP: 563
185	53	Bn		EP: 594
186	53	Et		EP: 555
187	53	Bn		FP: 567
188	53	Et		EP: 501

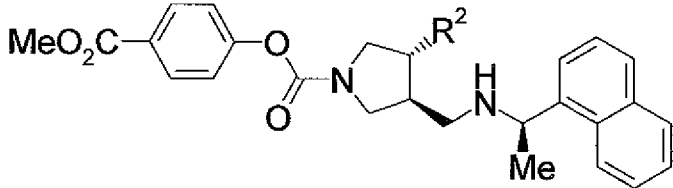
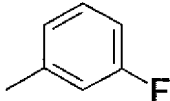
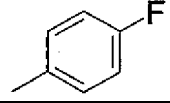
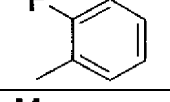
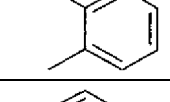
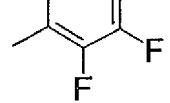
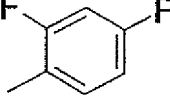
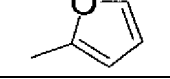
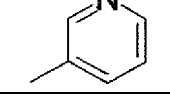
[Tabla 19]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
54	54	Ph	FP: 470
189	54		EP: 488
55	55		EP: 484
190	54		EP: 506
191	54		EP: 506
56	56		FP: 460
57	57		FP: 471

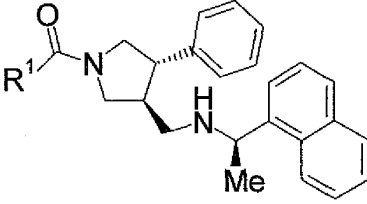
[Tabla 20]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
58	58	Ph	FP: 356
192	58		EP: 374
59	59		EP: 374
60	60		EP: 374
193	58		EP: 370
194	58		EP: 392
195	58		EP: 392
196	58		FP: 346
197	58		FP: 357

[Tabla 21]

			
EjR	RSin	R ²	DATOS
198	53		EP: 527
199	53		EP: 527
200	53		EP: 527
201	53		EP: 523
202	53		EP: 545
203	53		EP: 545
61	61		FP: 499
204	61		FP: 510

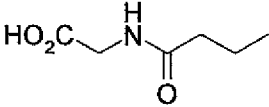
[Tabla 22]

			
EJ	Sin	R¹	DATOS
1	1	CF ₃ -	FP: 427; RMN1: 1,63 (3H, d, J = 6,1), 2,76-2,99 (3H, m a), 3,10 (0,5H, dd, J = 9,8, 18,6 Hz), 3,24-3,50 (0H, m), 3,56 (0,5H, t, J = 10,6 Hz), 3,90 (0,5H, dd, J = 8,2, 11,9 Hz), 4,01 (0,5H, t, J = 8,6 Hz), 4,20-4,27 (0,5H, m), 4,39-4,47 (0,5H, m), 5,26-5,38 (1H, m), 7,13-7,24 (5H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,93-8,03 (3H, m), 8,15-8,20 (1H, m), 9,35-9,52 (1H, m a), 10,07 (1H, s a); Sal: HCl
2	2	Me	FP: 373; RMN1: 1,60-1,69 (3H, m), 1,92 (1,5H, s), 1,97 (1,5H, s), 2,70-2,85 (3H, m a), 3,05-3,16 (2H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,72 (0,5H, dd, J = 7,3, 11,2 Hz), 3,81 (0,5H, dd, J = 8,3, 9,8 Hz); δ 4,17-4,07 (1H, m a), 5,28-5,38 (1H, m a), 7,02-7,23 (5H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 7,92-8,05 (3H, m), 8,17-8,24 (1H, m), 9,27 (0,5H, s a), 9,56 (0,5H, s a), 10,11 (1H, s a); Sal: HCl
3	3	HO ₂ C-(CH ₂) ₅ -	FP: 473; RMN1: 1,24-1,35 (2H, m), 1,45-1,60 (4H, m), 1,63 (1,5H, d, J = 5,2 Hz), 1,66 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,16-2,32 (4H, m), 2,70-2,86 (3H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 3,29-3,41 (1H, m), 3,74 (0,5H, dd, J = 8,0, 12,0 Hz), 3,82 (0,5H, dd, J = 7,6, 9,6 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 5,26-5,40 (1H, m a), 7,04-7,20 (5H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,94-8,09 (3H, m), 8,19-8,22 (1H, m), 9,20-9,34 (0,5H, m a), 9,46-9,58 (0,5 H, m a), 10,00-10,16 (1H, m a); Sal: HCl

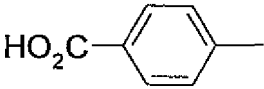
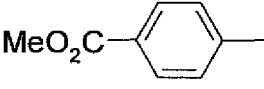
[Tabla 23]

4	4	EtO ₂ C-(CH ₂) ₅ -	FP: 501; RMN1: 1,16 (1,5 H, t, J = 6,8 Hz), 1,18 (1,5H, t, J = 6,8 Hz), 1,24-1,31 (2H, m), 1,45-1,59 (4H, m), 1,62 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 2,18-2,31 (4H, m), 2,64-2,86 (3H, m), 2,99-3,16 (2H, m), 3,28-3,89 (1H, m), 3,74 (0,5H, dd, J = 8,4, 11,6 Hz), 3,82 (0,5H, dd, J = 7,6, 10,4 Hz), 4,00-4,11 (3H, m), 5,26-5,40 (1H, m a), 7,04-7,21 (5H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,90-8,09 (3H, m), 8,18-8,22 (1H, m), 9,10-9,24 (0,5H, m a), 9,34-9,50 (0,5 H, m a), 9,84-10,02 (1H, m a); Sal: HCl
5	5	HO ₂ C-(CH ₂) ₄ -	FP: 459; RMN1: 1,45-1,59 (4H, m), 1,60-1,70 (3H, m), 2,14-2,34 (4H, m), 2,66-2,87 (3H, m), 3,00-3,18 (2H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,70-3,86 (1H, m), 4,04-4,38 (1H, m), 5,26-5,40 (1H, m), 7,02-7,08 (1H, m), 7,08-7,14 (1H, m), 7,14-7,24 (3H, m), 7,54-7,66 (3H, m), 7,90-8,04 (3H, m), 8,16-8,24 (1H, m), 9,14-9,28 (6H, m), 9,38-9,54 (0,4H, m), 9,94-10,04 (1H, m); Sal: HCl
6	6	EtO ₂ C-(CH ₂) ₄ -	FP: 487; RMN1: 1,10-1,28 (4H, m), 1,43-1,70 (6H, m), 2,16-2,37 (4H, m), 2,65-2,87 (3H, m), 2,97-3,19 (2H, m), 3,68-3,87 (1H, m), 3,97-4,18 (3H, m), 5,34 (1H, m), 7,00-7,24 (5H, m), 7,52-7,67 (3H, m), 7,88-8,06 (3H, m), 8,15-8,26 (1H, m); Sal: HCl
7	7	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ -	FP: 445; RMN1: 1,64 (3H, app. t, J = 6,8 Hz), 1,66-1,83 (2H, m), 2,24 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,29 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,70-2,86 (3H, m), 3,00-3,16 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,10-4,14 (1H, m), 5,33 (1H, s a), 7,03-7,20 (5H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,95 (1,5H, d, J = 8,8 Hz), 7,99-8,02 (1,5H, m), 8,19-8,22 (1H, t a), 9,22-9,34 (0,5H, m a), 9,42-9,58 (0,5H, m a), 10,00-10,18 (1H, m a); Sal: HCl

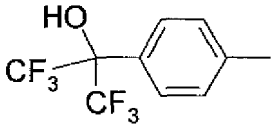
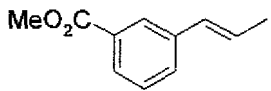
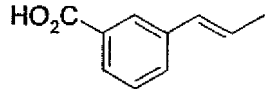
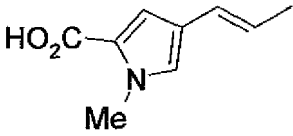
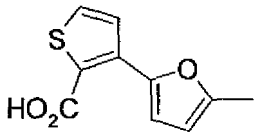
[Tabla 24]

8	8	$\text{EtO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	FP: 473; RMN1: 1,16 (3H, app. quintuplete, J = 7,2 Hz), 1,63 (3H, app. t, J = 6,8 Hz), 1,71-1,82 (2H, m), 2,23-2,38 (4H, m), 2,66-2,84 (3H, m), 3,02-3,17 (2H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,01-4,12 (3H, m), 5,30-5,40 (1H, m a), 7,00-7,21 (5H, m), 7,56-7,61 (3H, m), 7,90-8,02 (3H, m), 8,15-8,25 (1H, m), 9,10-9,24 (0,5H, m a), 9,34-9,48 (0,5H, m a), 9,84-10,02 (1H, m a); Sal: HCl
9	9	$\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_2-$	FP: 431; RMN1: 1,63 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,66 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,44-2,48 (2H, m a), 2,73-2,89 (3H, m), 3,32-3,64 (3H, m), 3,74 (0,5H, dd, J = 7,2, 11,2 Hz), 3,83 (0,5H, dd, J = 8,4, 9,6 Hz), 4,10-4,20 (1H, m), 5,26-5,40 (1H, m a), 7,02-7,22 (5H, m), 7,54-7,65 (3H, m), 7,95 (1,5H, d, J = 7,6 Hz), 7,98-8,04 (1,5H, m), 8,16-8,24 (1H, t a), 9,22-9,34 (0,5H, m a), 9,46-9,58 (0,5H, m a), 10,00-10,16 (1H, m a); Sal: HCl
10	10	$\text{H}_2\text{NOC}-(\text{CH}_2)_2-$	FP: 458; RMN1: 1,64 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,67 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,41-2,47 (1H, m), 2,52-2,58 (1H, m), 2,73-2,89 (6H, m), 2,98 (1,5H, s), 2,99 (1,5H, s), 3,00-3,18 (2H, m), 3,35-3,47 (1H, m), 3,73 (0,5H, dd, J = 8,0, 11,2 Hz), 3,89 (0,5H, dd, J = 7,6, 9,6 Hz), 4,09-4,40 (3H, m), 5,26-5,40 (1H, m a), 7,03-7,06 (1H, m), 7,12-7,20 (4H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,94-8,08 (3H, m), 8,18-8,24 (1H, m), 9,22-9,40 (0,5H, m a), 9,50-9,68 (0,5H, m a), 10,12-10,28 (1H, m a); Sal: HCl
11	11		FP: 488; RMN1: 1,62-1,66 (3H, t a), 2,33-2,45 (3H, m), 2,66-2,89 (3H, m), 2,99-3,17 (2H, m), 3,32-3,41 (1H, m), 3,65-3,90 (4H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 5,28-5,40 (1H, m a), 7,03-7,24 (5H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,92-8,02 (3H, m), 8,15-8,24 (2H, m), 9,20-9,30 (0,5H, m a), 9,38-9,47 (0,5H, m a), 9,92-10,06 (1H, m a); Sal: HCl

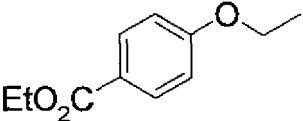
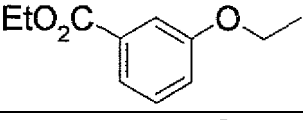
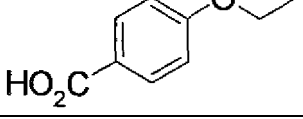
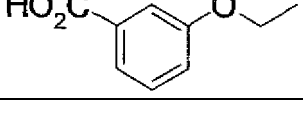
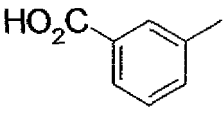
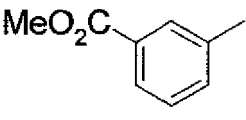
[Tabla 25]

12	12		FP: 479; RMN1: 1,55 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 2,67-2,90 (3H, m), 3,07-3,15 (1H, m), 3,36-3,46 (1H, m), 3,51 (1H, app.t, J = 10,4 Hz), 3,60 (0,5H, dd, J = 10,4, 17,6 Hz), 3,90 (0,5H, dd, J = 8,4, 12,4 Hz), 3,96-4,02 (0,5H, m), 4,20-4,25 (0,5H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,09-7,20 (5H, m), 7,52 (app.t, 0,5H, J = 8,0 Hz), 7,58-7,62 (2H, m), 7,66 (2H, dd, J = 8,4, 13,6 Hz), 7,84 (0,5H, d, J = 7,2 Hz), 7,91-8,06 (4H, m), 8,14-8,23 (2H, m), 9,28 (1H, s a), 9,84-10,05 (1H, m a); Sal: HCl
13	13		FP: 493; RMN1: 1,50-1,70 (3H), 2,73-3,00 (3H, m), 3,06-3,18 (1H, m), 3,36-3,64 (2H, m), 3,82-4,24 (4H, m), 4,22 (0,5H, m), 4,20-4,25 (0,5H, m), 5,25-5,39 (1H, m), 7,09-7,20 (5H, m), 7,50-7,63 (4H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,4, 10,8 Hz), 7,81-8,23 (6H, m), 9,19-9,26 (1H, m a), 9,77 (0,5H, s a), 9,96 (0,5H, s a); Sal: HCl
92	7	$\text{HO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_6-$	FP: 487; RMN1: 1,24-1,31 (4H, m), 1,47-1,65 (9H, m), 2,16-2,33 (4H, m), 2,65-2,78 (3H, m), 2,98-3,17 (2H, m), 3,72-3,85 (1H, m), 5,30-5,38 (1H, m), 7,06-7,25 (5H, m), 7,57-7,61 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,19-8,22 (1H, m), 9,15 (1H, s a), 9,36 (0,6H, s a), 9,83 (0,4H, s a), 11,89 (1H, s a); Sal: HCl
93	8	$\text{MeO}_2\text{C}-(\text{CH}_2)_6-$	FP: 501; RMN1: 1,25-1,31 (4H, m), 1,48-1,53 (4H, m), 1,58-1,70 (3H), 2,18-2,33 (4H, m), 2,67-2,80 (3H, m), 2,99-3,17 (2H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,52-3,62 (3H), 3,72-3,85 (1H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 5,33-5,38 (1H, m), 7,06-7,21 (5H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,87-8,02 (3H, m), 8,18-8,22 (1H, m), 9,04-9,96 (2H, m a); Sal: HCl

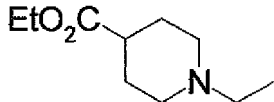
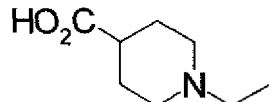
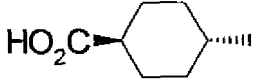
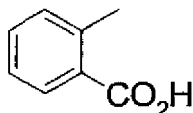
[Tabla 26]

94	8		FP: 601; RMN1: 1,50-1,72 (3H), 2,73-2,89 (3H, m), 3,07-3,19 (1H, m), 3,30-3,70 (2,5H, m), 3,89 (0,5H, dd, J = 8,4, 12,4 Hz), 4,04-4,08 (0,5H, m), 4,24 (0,5H, dd, J = 7,2, 12,4 Hz), 5,28-5,36 (1H, m), 7,08-7,20 (5H, m), 7,49-8,03 (10H, m), 8,15-8,24 (1H, m), 9,31 (1H, s a), 9,82 (0,5H, s a), 10,07 (0,5H, m a); Sal: HCl
95	8		FP: 519; RMN1: 1,62-1,67 (3H, m), 2,76-2,91 (3H, m), 3,12-3,26 (2H, m), 3,44-3,71 (1H, m), 3,82-3,94 (3H), 4,17-4,50 (2H, m), 5,35-5,40 (1H, m), 7,00-7,23 (6H, m), 7,52-7,63 (5H, m), 7,89-8,03 (5H, m), 8,20-8,23 (2H, m), 9,06-9,90 (2H, s a); Sal: HCl
96	7		FP: 505; RMN1: 1,62-1,66 (3H, m), 3,11-3,73 (6H, m), 4,17-4,27 (1,67H, m), 4,38-4,43 (0,33H, m), 5,36-5,42 (1H, m), 6,98-7,23 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J = 7,6, 15,6 Hz), 7,58-7,63 (4H, m), 7,87-8,03 (5H, m), 8,20-8,23 (2H, m), 9,15 (0,67 H) s a), 9,33 (0,33 H, s a), 9,75 (1H, s a), 13,15 (1H s a); Sal: HCl
97	7		FP: 508; RMN1: 1,57-1,72 (3H), 2,73-2,89 (3H, m), 3,12-3,32 (3H, m), 3,50 (0,5H, t, J = 10,4 Hz), 3,78-3,87 (3H), 4,06 (0,5H, dd, J = 8,0, 10,4 Hz), 4,19-4,23 (0,5H, dd, J = 6,8, 12,0 Hz), 4,32 (0,5H, m), 5,32-5,37 (1H, m), 6,53-6,68 (1H, m), 7,05-7,43 (8H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,90-8,03 (3H, m), 8,20-8,24 (1H, m), 9,18 (0,5H, s a), 9,42 (0,5H, s a), 9,88 (s a, 1H), 12,41 (s a, 1H); Sal: HCl
98	7		FP: 551; RMN1: 1,69 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,67-2,84 (2H, m), 3,00 (1H, dd, J = 10,8, 18,4 Hz), 3,27 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,57-3,63 (1H, m), 3,95-4,04 (2H, m), 4,87-4,92 (1H, m), 5,26-5,34 (1H, m), 6,90-7,24 (7H, m), 7,34-7,69 (5H, m), 7,79-8,07 (3H, m), 8,24-8,26 (1H, m)

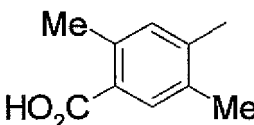
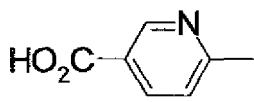
[Tabla 27]

99	8		FP: 537
100	8		FP: 537; Sal: HCl
101	7		FP: 509; Sal: HCl
102	7		FP: 509; Sal: HCl
103	7		FP: 479; RMN1: 1,54 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 2,78-2,84 (2,5H, m), 3,07-3,17 (1H, m), 3,38-3,47 (1H, m), 3,53 (0,5H, t, J = 10,1 Hz), 3,59-3,67 (1,5H, m), 3,89 (0,5H, dd, J = 11,8, 8,1 Hz), 4,01-4,04 (0,5H, m), 4,22 (0,5H, dd, J = 12,3, 7,2 Hz), 5,27 (0,5H, s a), 5,36 (0,5H, s a), 7,10-7,20 (7H, m), 7,53 (0,5H, c, J = 8,1 Hz), 7,58-7,67 (2,5H, m), 7,78-7,83 (1,5H, m), 7,91-8,09 (3,5H, m), 8,13-8,16 (0,5H, m), 8,22 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 9,22 (0,5H, s a), 9,29 (0,5H, s a), 9,81 (0,5H, s a), 10,02 (0,5H, s a), 13,17 (1H, s a); Sal: HCl
104	8		FP: 493; RMN1: 1,24 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 1,33 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 2,17-2,33 (1,5H, m), 2,49-2,51 (1H, m), 2,64-2,67 (0,5H, m), 2,95-3,08 (1H, m), 3,28-3,63 (3H, m), 3,67-3,71 (0,5H, m), 3,76-3,80 (0,5H, m), 3,85 (1,5H, s), 3,87-3,90 (0,5H, m), 3,93 (1,5H, s), 4,02-4,07 (0,5H, m), 4,35-4,36 (0,5H, m), 4,45-4,47 (0,5H, m), 7,16-7,29 (5H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,66-7,77 (2H, m), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,87-7,92 (1H, m), 8,00 (0,5H, d, J = 7,9 Hz), 8,06-8,12 (1,5H, m), 8,19-8,26 (1H, m); Sal: HCl

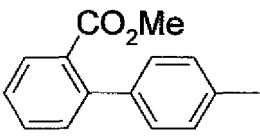
[Tabla 28]

105	7	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-$	EP: 530; RMN1: 1,39-1,73 (8H, m), 2,11-2,43 (4H, m), 2,64-2,91 (4H, m), 2,94-3,22 (4H, m), 3,27-4,26 (4H, m), 5,23-5,46 (1H, m), 6,96-7,27 (5H, m), 7,51-7,69 (3H, m), 7,88-8,04 (3H, m), 8,14-8,27 (1H, m); Sal: HCl
106	7	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Bn})\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-$	EP: 606; Sal: HCl
107	8		FP: 528; Sal: HCl
108	7		FP: 500; Sal: 2HCl
109	9	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$	FP: 473; RMN1: 1,05 (d, J = 3,4 Hz), 1,10 (d, J = 3,6 Hz, total 6H), 1,61-1,65 (3H, app. t), 2,27-2,45 (4H, m), 2,69-2,79 (3H, m), 3,01-3,18 (1H, m), 3,74-3,79 (m), 3,83-3,88 (m, total 1 H), 4,10-4,15 (1H, m), 5,34 (1H, s a), 7,07-7,12 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,57-7,63 (3H, m), 7,88-7,90 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00-8,22 (1H, m), 8,19-8,21 (1H, m), 9,19 (s a), 9,38 (s a, total 1H), 9,87 (1H, s a), 10,03 (1H, s a); Sal: HCl
110	7		FP: 485; Sal: HCl
111	9		FP: 479; RMN1: 1,24 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 1,35 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 2,12-2,17 (0,5H, m), 2,26-2,33 (0,5H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,97-3,64 (6H, m), 3,74-3,94 (0,5H, m), 4,06-4,11 (0,5H, m), 4,38-4,40 (0,5H, m), 4,51-4,52 (0,5H, m), 7,12-7,39 (7H, m), 7,44-7,53 (3H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,68-7,79 (2H, m), 7,85-7,93 (1,5H, m), 7,99 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 8,16 (0,5H, d, J = 8,8 Hz), 8,23-8,25 (0,5H, m)

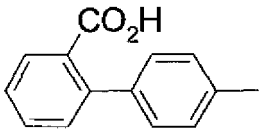
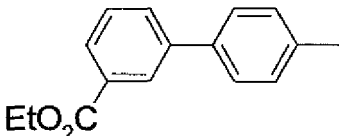
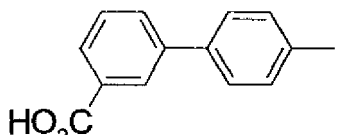
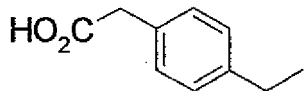
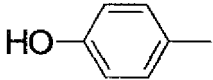
[Tabla 29]

112	7		FP: 507; RMN1: 1,25 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,35 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 2,11-2,16 (0,5H, m), 2,21 (1,5H, s), 2,23 (1,5H, s), 2,25-2,30 (0,5H, m), 2,42-2,62 (1H, m), 2,44 (1,5H, s), 2,54 (1,5H, s), 2,96-3,05 (1,5H, m), 3,15 (0,5H, t, J = 10,1 Hz), 3,31-3,44 (2,5H, m), 3,51 (0,5H, dd, J = 10,6, 7,5 Hz), 3,94 (0,5H, dd, J = 11,9, 8,1 Hz), 4,08 (0,5H, dd, J = 12,2, 7,9 Hz), 4,35 (0,5H, c, J = 6,4 Hz), 4,49 (0,5H, c, J = 6,5 Hz), 7,13-7,38 (7,5H, m), 7,43-7,52 (2,5H, m), 7,66-7,77 (2H, m), 7,87-7,92 (1H, m), 8,19 (0,5H, d, J = 8,6 Hz), 8,24-8,26 (0,5H, m); Sal: HCl
113	7		FP: 480; RMN1: 1,59 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,67 (1,5H, d, J = 6,7 Hz), 2,83-2,85 (2H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,39-4,01 (5H, m), 4,20-4,23 (0,5H, m), 4,31-4,36 (0,5H, m), 5,27-5,38 (1H, m), 7,06-7,20 (5H, m), 7,51-7,65 (3H, m), 7,87-8,03 (4H, m), 8,15-8,17 (0,5H, m), 8,22-8,24 (0,5H, m), 8,36-8,38 (0,5H, m), 8,42-8,45 (0,5H, m), 9,01 (0,5H, m), 9,13 (0,5H, m), 9,33 (0,5H, s a), 9,45 (0,5H, s a), 10,02 (0,5H, s a), 10,17 (0,5H, s a); Sal: HCl
114	7	$\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2-(\text{CH}_2)_3-\text{C}(\text{Me})_2-$	FP: 529; RMN1: 1,06 (6H, s), 1,13-1,15 (6H, m), 1,39-1,50 (4H, m), 1,63 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,47-2,80 (5H, m), 3,17-3,47 (5H, m), 5,35-5,36 (1H, m), 7,11-7,22 (5H, m), 7,57-7,64 (3H, m), 7,90 (1H, s a), 7,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00-8,03 (1H, m), 8,18-8,20 (1H, m), 9,24 (1H, s a), 9,76 (1H, s a), 12,03 (1H, s a); Sal: HCl
115	7	$\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2-(\text{CH}_2)_3-$	FP: 487; RMN1: 1,07 (3H, s), 1,10 (3H, s), 1,43-1,48 (3H, m), 1,62-1,67 (4H, m), 2,19-2,25 (2H, m), 2,79 (3H, m a), 3,04-3,16 (2H, m), 3,71-3,82 (1H, m), 4,08-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, s a), 7,05-7,20 (6H, m), 7,56-7,63 (3H, m), 7,93-8,02 (3H, m), 8,18-8,22 (1H, m), 9,24 (0,5H, s a), 9,52 (0,5H, s a), 10,04 (1H, s a), 12,04 (1H, s a); Sal: HCl

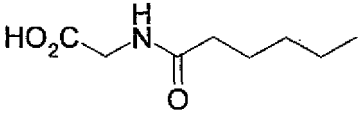
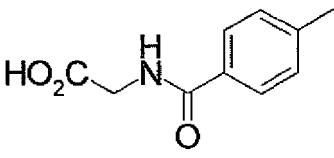
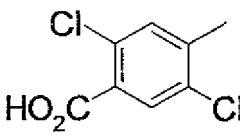
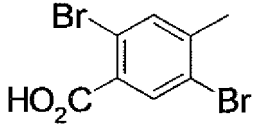
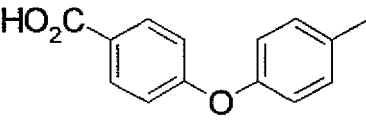
[Tabla 30]

116	9	$\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2-(\text{CH}_2)_2-$	FP: 473; RMN1: 1,07 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,61-1,77 (5H, m), 2,13-2,27 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,98-3,15 (2H, m), 3,27-3,60 (2H, m), 3,67-3,84 (1H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, s a), 7,02-7,04 (1H, m), 7,11-7,21 (4H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 7,91-8,02 (3H, m), 8,18-8,22 (1H, m), 9,21 (0,5H, s a), 9,43 (0,5H, s a), 9,95 (1H, s a), 12,13 (1H, s a); Sal: HCl
117	9	$\text{HO}_2\text{C}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CH}_2-$	FP: 459; RMN1: 1,03 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,61-1,65 (3H, m), 2,43-2,59 (1H, m), 2,67-2,92 (3H, m), 2,99-3,16 (2H, m), 3,28-3,39 (1H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,71-3,76 (0,5H, m), 3,81-3,85 (0,5H, m), 4,08-4,12 (1H, m), 5,34 (1H, s a), 7,04-7,06 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,16-7,20 (3H, m), 7,57-7,65 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,2 Hz) 7,96 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,00-8,05 (1H, m), 8,16-8,22 (1H, m), 9,21 (0,5H, s a), 9,39 (0,5H, s a), 9,90 (1H, s a), 11,88 (1H, s a); Sal: HCl
118	8		FP: 569; RMN1: 1,56 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 2,73-2,89 (2H, m), 3,11-3,23 (1H, m), 3,28-3,70 (6,5H, m), 3,87-3,92 (0,5H, m), 4,12-4,14 (0,5H, m), 4,20-4,23 (0,5H, m), 5,31 (0,5H, s a), 5,38 (0,5H, s a), 7,11-7,21 (5H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,41-7,69 (10H, m), 7,75-7,83 (1H, m), 7,93-8,04 (2H, m), 8,15-8,17 (0,5H, m), 8,23 (0,5H, d, J = 8,0 Hz), 9,24 (1H, s a), 9,75 (0,5H, s a), 9,91 (0,5H, s a); Sal: HCl

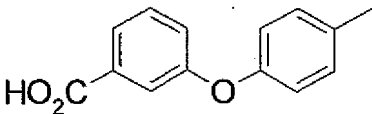
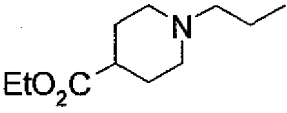
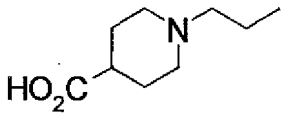
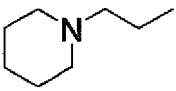
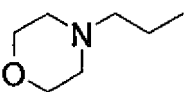
[Tabla 31]

119	7		FP: 555; RMN1: 1,57 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,67 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,85-2,92 (3H, m), 3,09-3,18 (1H, m), 3,35-3,61 (2H, m), 3,66-3,70 (0,5H, m), 3,86-3,91 (0,5H, m), 4,12-4,13 (0,5H, m), 4,21-4,26 (0,5H, m), 5,30 (0,5H, s a), 5,37 (0,5H, s a), 7,11-7,27 (6H, m), 7,34-7,69 (10H, m), 7,73-7,80 (1H, m), 7,87-8,03 (3H, m), 8,16-8,18 (0,5H, m), 8,23 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 9,34 (0,5H, s a), 9,89 (0,5H, s a), 10,10 (0,5H, s a), 12,81 (0,5H, s a); Sal: HCl
120	8		FP: 583; RMN1: 1,31-1,37 (3H, m), 1,54. (1,5H, d, J = 6,2 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,0 Hz), 2,73-2,87 (3H, m), 3,12-3,74 (3,5H, m), 3,88-3,93 (0,5H, m), 4,08 (0,5H, m), 4,21-4,23 (0,5H, m), 4,32-4,40 (2H, m), 5,29 (0,5H, s a), 5,40 (0,5H, s a), 7,11-7,21 (5H, m), 7,52-8,02 (13H, m), 8,14-8,23 (2H, m), 9,08 (0,5H, s a), 9,19 (0,5H, s a), 9,59 (0,5H, s a), 9,80 (0,5H, s a); Sal: HCl
121	7		FP: 555; RMN1: 1,54 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 2,73-2,86 (3H, m), 3,12-3,75 (3,5H, m), 3,88-3,92 (0,5H, m), 4,05-4,10 (0,5H, m), 4,21-4,22 (0,5H, m), 5,29 (0,5H, s a), 5,39 (0,5H, s a), 7,10-7,21 (5H, m), 7,52-7,78 (7H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89-8,04 (5H, m), 8,14-8,23 (2H, m), 9,08 (0,5H, s a), 9,19 (0,5H, s a), 9,60 (0,5H, s a), 9,79 (0,5H, s a), 13,10 (1H, hrs); Sal: HCl
122	7		FP: 507
123	8		FP: 451; RMN1: 1,52-1,61 (3H, m), 2,33-4,12 (9H, m), 5,30-5,41 (1H, m), 6,72-7,84 (2H, m), 7,09-7,20 (5H, m), 7,42-7,93 (6H, m), 7,97-8,21 (3H, m), 8,85-8,98 (1H, m), 9,88-9,99 (1H, m); Sal: HCl
124	10	$\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_4-$	FP: 544; Sal: HCl

[Tabla 32]

125	11		FP: 516; RMN1: 1,43-1,69 (9H, m), 2,06-2,46 (2H, m), 2,73-2,85 (2H, m), 2,80-4,00 (7H, m), 4,11 (1H, m), 5,34 (1H, m), 7,00-7,24 (5H, m), 7,54-7,67 (3H, m), 7,84-8,26 (4H, m); Sal: 1,5HCl
126	11		FP: 536; RMN1: 1,55 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,66 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,66-2,97 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,36-4,07 (4H, m), 4,16-4,28 (0,5H, m), 4,28-4,45 (0,5H, m), 5,27 (0,5H, m), 5,36 (0,5H, m), 7,02-7,26 (5H, m), 7,48-7,71 (5H, m), 7,81-8,07 (5H, m), 8,10-8,19 (0,5H, m), 8,19-8,27 (0,5H, m), 8,86-8,96 (0,5H, m), 8,96-9,08 (0,5H, m); Sal: HCl
14	14		FP: 547; RMN1: 1,44 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,46-2,67 (2H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,20-3,44 (3H, m), 3,75-3,79 (0,7H, m), 3,93 (0,7H, dd, J = 11,9, 8,3 Hz), 4,12(0,3H, dd, J = 12,2, 7,7 Hz), 4,78(0,3H, s a), 4,88 (0,7H, s a), 7,12-7,27 (5H, m), 7,43-7,55 (4H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93-7,95 (1H, m), 8,18 (0,7H, d, J = 8,3 Hz), 8,24(0,3H, d, J = 9,1 Hz); Sal: HCl
15	15		FP: 637; RMN1: 1,55 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 2,81-2,85 (3H, m), 3,13-3,71 (6H, m), 3,95 (0,5H, dd, J = 11,9, 8,1 Hz), 4,24-4,29 (0,5H, m), 5,24-5,26 (0,5H, m), 5,34-5,36 (0,5H, m), 7,11-7,26 (5H, m), 7,52 (0,5H, t, J = 7,8 Hz), 7,58-7,63 (2,5H, m), 7,77-7,83 (1,5H, m), 7,93-8,04 (3,5H, m), 8,12-8,14 (0,5H, m), 8,20-8,24 (0,5H, m); Sal: HCl
16	16		FP: 571; RMN1: 1,58 (1,5H, d, J = 6,2 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,2 Hz), 2,80-2,84 (3H, m a), 3,09-3,74 (4,5H, m), 3,84-3,89 (0,5H, m), 4,10 (0,5H, m), 4,17-4,20 (0,5H, m), 5,29 (0,5H, s a), 5,37 (0,5H, s a), 7,07-7,19 (9H, m), 7,52-7,72 (5H, m), 7,85-8,01 (5H, m), 8,15-8,23 (1H, m), 9,26 (1H, s a), 9,79 (0,5H, s a), 9,94 (0,5H, s a); Sal: HCl

[Tabla 33]

17	17		FP: 571; RMN1: 1,30 (1,5H, d, J = 6,5 Hz), 1,37 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,26-2,34 (0,5H, m), 2,46-2,51 (1H, m), 2,64 (0,5H, m), 2,97-3,89 (7,5H, m), 4,00-4,05 (0,5H, m), 4,49 (0,5H, m), 4,56 (0,5H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,09-7,32 (7H, m), 7,39-7,79 (10H, m), 7,88-7,93 (1H, m), 8,23 (1H, m)
18	18		FP: 542; RMN1: 1,17-1,24 (3H, m), 1,49-1,79 (6H, m), 2,54-3,46 (16H, m), 3,77 (0,4H, dd, J = 8,0, 11,2 Hz), 3,86 (0,6H, t a), 4,01-4,19 (3H, m), 5,22-5,40 (1H, m a), 7,03-7,26 (5H, m), 7,56-7,64 (3H, m), 7,92-8,10 (3H, m), 8,18-9,22 (1H, t a), 9,30-9,42 (0,6H, s a), 9,60-9,72 (0,4H, s a), 10,14-10,30 (1H, nrs), 10,58-10,82 (1H, m a); Sal: 2HCl
19	19		FP: 514; RMN1: 1,62-1,68 (3H, m), 1,81-2,06 (4H, m), 2,73-3,88 (16H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 5,24-5,38 (1H, m a), 7,06-7,22 (5H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,94-8,22 (4H, m), 9,32-9,48 (6H, m a), 9,62-9,78 (0,4J, m a), 10,20-10,40 (1H, m a), 10,60-10,85 (1H, m a), 12,53 (0,6H, s a); Sal: 2HCl
127	18		FP: 470; RMN1: 1,36-1,45 (1H, m), 1,64-1,79 (9H, m), 2,73-2,93 (6H, m), 3,06-3,45 (5H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,77 (0,4H, dd, J = 7,6, 11,2 Hz), 3,84-3,88 (6H, m), 4,18 (1H, dd, J = 6,4, 11,2 Hz), 5,24-5,38 (1H, m), 7,03-7,22 (5H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 7,90-8,22 (4H, m), 9,32-9,48 (6H, m a), 9,62-9,76 (0,4H, m a), 10,20-10,60 (2H, m a); Sal: 2HCl
128	18		FP: 472; RMN1: 1,64 (d, J = 6,8 Hz), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, total 3H), 2,67-3,22 (7H, m), 3,26-3,44 (8H, m), 3,75-4,02 (4H, m), 4,15-4,19 (1H, m), 5,26-5,38 (1H, m), 5,26-5,38 (1H, m), 7,07-7,22 (5H, m), 7,52-7,64 (3H, m), 7,90-8,26 (4H, m), 9,30-9,42 (6H, m a), 9,60-9,76 (0,4H, m a), 10,16-10,30 (1H, m a), 11,06-11,28 (1H, m a); Sal: 2HCl

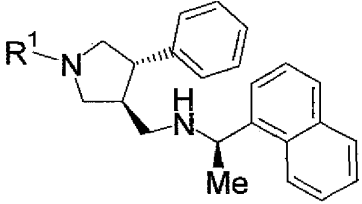
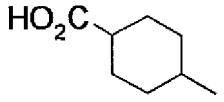
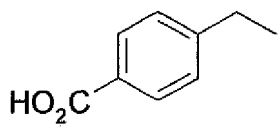
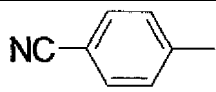
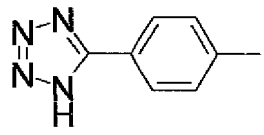
[Tabla 34]

20	20		FP: 486; Sal: HCl
21	21		FP: 503; RMN1: 1,54 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,7 Hz), 2,75-2,86 (3H, m), 3,14-3,73 (5,5H, m), 3,89-3,94 (0,5H, m), 4,05-4,07 (0,5H, m), 4,21-4,24 (0,5H, m), 5,28-5,29 (0,5H, m), 5,37-5,39 (0,5H, m), 7,10-7,20 (5H, m), 7,51-7,66 (3H, m), 7,75-7,86 (2,5H, m), 7,92-8,24 (5,5H, m), 9,21 (1H, s a); Sal: HCl
22	22		FP: 514
23	23		FP: 519; Sal: HCl
24	24		EP: 509; RMN1: 1,55 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,64 (1,5H, d, J = 5,9 Hz), 2,67-2,84 (3H, m), 3,10-3,17 (1H, m), 3,55-3,71 (2,5H, m), 3,80-3,85 (0,5H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,70 (1H, s), 4,77 (1H, s), 5,30 (0,5H, s a), 5,37 (0,5H, s a), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09-7,18 (5H, m), 7,51-7,61 (5H, m), 7,80 (0,5H, d, J = 7,0 Hz), 7,90-8,01 (2,5H, m), 8,16-8,23 (1H, m), 9,19 (1H, s a), 9,65 (0,5H, s a), 9,85 (0,5H, s a), 13,08 (1H, s a); Sal: HCl
25	25		EP: 493; Sal: HCl
26	26		EP: 556

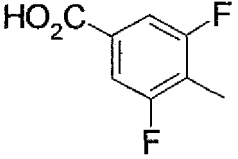
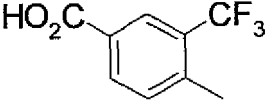
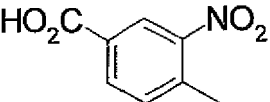
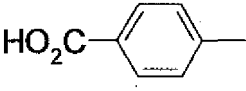
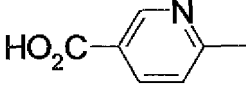
[Tabla 35]

EJ	Sin	R ¹ -X-	DATOS
91	91	H	EP: 331; Sal: 2HCl
27	27		FP: 515; RMN1: 1,58 (2,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,62 (0,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,65-2,85 (2H, m), 2,95-3,11 (3H, m), 3,54-3,66 (1H, m), 3,86-4,00 (1H, m), 4,20-4,25 (0,5H, m), 5,20-5,26 (1H, m), 6,84-6,93 (2H, m), 7,07-7,26 (4H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,89-8,13 (5H, m), 7,96 (2H, d, J = 7,6), 8,18 (2H, d, J = 8,0Hz), 9,64 (1H, s a); Sal: HCl

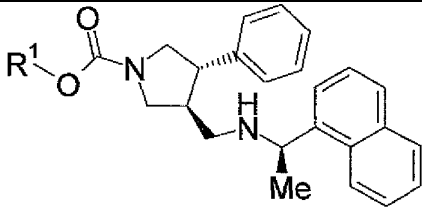
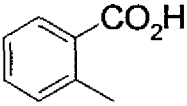
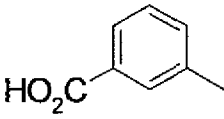
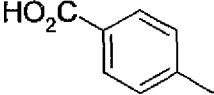
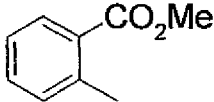
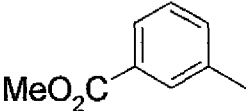
[Tabla 36]

			
EJ	Sin	R ¹	DATOS
28	28	HO ₂ C-(CH ₂) ₅ -	FP: 445; RMN1: 1,32-1,38 (2H, m), 1,49-1,56 (2H, m), 1,63-1,70 (6H, m), 2,24 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-3,76 (8,5H, m), 4,15-4,23 (0,5H, m), 5,28-5,34 (1H, m), 7,15-7,28 (5H, m), 7,57-7,61 (3H, m), 7,95-8,02 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,8Hz), 9,65 (1H, s a), 9,96-10,06 (1H, m a), 11,13 (0,5H, s a), 11,65 (0,5H, s a), 11,98 (1H, s a); Sal: 2HCl
29	29		FP: 457; RMN1: 1,29-1,65 (6H, m), 1,83-2,33 (5H, m), 2,67-3,48 (8H, m), 3,53-3,77 (1,5H, m), 4,20-4,32 (0,5H, m a), 5,22-5,38 (1H, m a), 7,14-7,29 (5H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,94-8,18 (4H, m), 9,72-10,32 (2H, m a), 11,40-11,60 (0,5H, m a), 11,90-12,40 (1H, m a); Sal: 2HCl
30	30		FP: 465; RMN3: 1,69 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,86-3,04 (3H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,48-3,60 (1H, m), 3,67 (1H, dd, J = 7,6, 11,2Hz), 4,33 (2H, s), 5,29 (1H, c, J = 6,8Hz), 7,18-7,25 (5H, m), 7,50-7,69 (6H, m), 7,88-7,96 (2H, m), 8,05-8,10 (3H, m); Sal: HCl
129	2		FP: 432; Sal: HCl
130	21		FP: 475; RMN1: 1,68 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,89-2,95 (3H, m), 3,22-3,34 (3H, m), 3,73 (1H, t, J = 6,8 Hz), 4,02-4,04 (1H, m), 5,35-5,45 (1H, m), 6,69 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,13-7,15 (2H, m), 7,20-7,22 (3H, m), 7,59-7,64 (3H, m), 7,90 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,01-8,04 (2H, m), 8,26-8,24 (1H, m), 9,42-9,56 (1H, m a), 9,98-10,10 (1H, m a); Sal: HCl

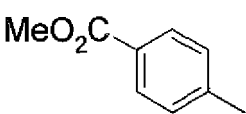
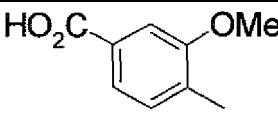
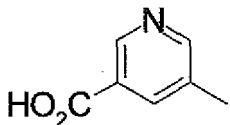
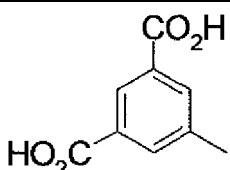
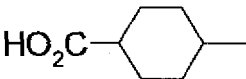
[Tabla 37]

31	31		FP: 487; RMN1: 1,64 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,57-2,87 (3H, m), 3,13 (1H, m), 3,57-3,69 (2H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 4,10-4,17 (1H, m), 5,36 (1H, s a), 7,11-7,14. (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 7,57-7,65 (3H, m), 7,93-7,97 (2H, m), 8,01-8,03 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, m), 9,33 (1H, s a), 9,92 (1H, s a), 12,93 (1H, s a); Sal: HCl
131	31		FP: 519; Sal: HCl
132	31		FP: 496; Sal: HCl
133	31		FP: 451; RMN1: 1,65 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,80-3,00 (3H, m), 3,22-3,32 (3H, m), 3,73 (1H, t a), 3,95-4,05 (1H, m), 5,45-5,50 (1H, m), 6,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,25 (5H, m), 7,58-7,64 (3H, m), 7,79-7,98 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 1,2 Hz), 9,25-9,50 (1H, m a), 9,80-10,00 (1H, m a), 12,10 (1H, s a); Sal: HCl
134	31		EP: 452; Sal: 2HCl

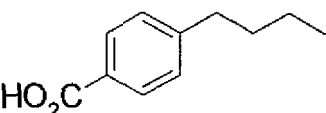
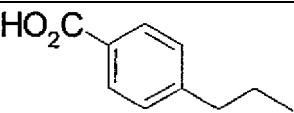
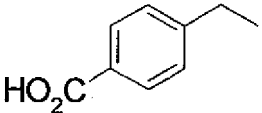
[Tabla 38]

			
EJ	Sin	R¹	DATOS
32	32		FP: 495; RMN1: 1,35-1,37 (3H, app. t), 2,32-2,56 (3H, m), 3,02-4,14 (5H, m), 4,58 (1H, s a), 6,58-6,63 (1H, m), 7,12-7,28 (7H, m), 7,31-7,36 (1H, c a), 7,46-7,51 (3H, m), 7,56-7,63 (1H, c a), 7,66-7,70 (1H, t a), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,87-7,93 (2H, m), 8,22-8,24 (1H, m)
135	32		FP: 495; RMN1: 1,33 (3H, d, J = 6,5Hz), 2,26-2,36 (1H, m), 2,51-2,70 (1H, m), 3,04-3,12 (1H, m), 3,49-3,54 (0,5H, m), 3,74-3,79 (0,5H, m), 3,94 (0,5H, dd, J = 8,2, 18,7 Hz), 4,10 (0,5H, dd, J = 7,9, 10,7 Hz), 4,48 (1H, c, J = 6,6 Hz), 7,20-7,26 (5H, m), 7,37-7,56 (5H, m), 7,65 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,68-7,71 (1H, d a), 7,75-7,82 (2H, m), 7,90-7,91 (1H, m), 8,24-8,26 (1H, m)
33	33		FP: 495; RMN1: 1,65 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,72-3,00 (3H, m), 3,10-3,48 (2H, m), 3,48-3,55 (1H, m), 3,77 (0,5H, dd, J = 8,0, 10,5 Hz), 3,95 (0,5H, dd, J = 8,0, 10,5 Hz), 4,14 (0,5H, dd, J = 6,5, 11,5 Hz), 4,30 (0,5H, dd, J = 7,0, 11,0 Hz), 5,25-5,44 (1H, m), 7,10-7,18 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m), 7,28 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,53-7,67 (3H, m), 7,90-8,07 (5H, m), 8,17-8,27 (1H, m), 9,40 (1H, s a), 10,12 (1H, s a), 12,97 (1H, s a); Sal: HCl
34	34		FP: 509; Sal: HCl
136	34		FP: 509; Sal: HCl

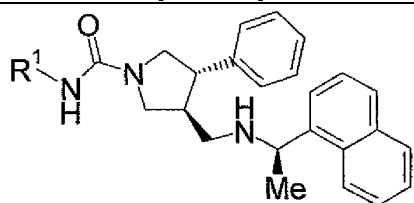
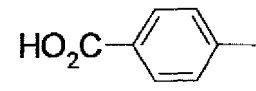
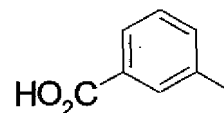
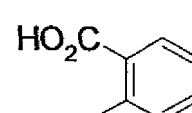
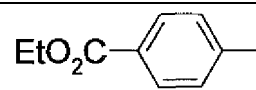
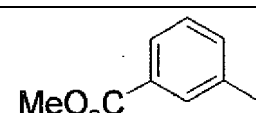
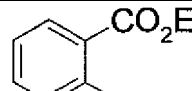
[Tabla 39]

35	35		FP: 509; RMN1: 1,64 (3H, d, J = 6Hz), 2,76-2,92 (3H, m), 3,10-3,52 (3H, m), 3,77 (0,5H, dd, J = 8Hz, 11Hz), 3,86 (3H, d, J = 4Hz), 3,95 (0,5H, dd, J = 8Hz, 11Hz), 4,13 (0,5H, dd, J = 6Hz, 11Hz), 4,29 (0,5H, dd, J = 6Hz, 11Hz), 5,31-5,41 (1H, m), 7,09-7,25 (5H, m), 7,26-7,36 (2H, m), 7,54-7,66 (3H, m), 7,90-8,05 (5H, m), 8,22 (1H, d, J = 7Hz), 9,22-9,41 (1H, a), 9,97 (1H, s a); Sal: HCl
36	36		EP: 525; Sal: HCl
137	36		FP: 496; Sal: 2HCl
37	37		EP: 539; RMN1: 1,62-1,63 (3H, m a), 2,85 (3H, s a), 3,15-3,56 (4H, m), 3,76-3,81 (0,5H, m), 3,96-4,01 (0,5H, m), 4,10-4,15 (0,5H, m), 4,26-4,31 (0,5H, m), 5,37 (1H, s a), 7,14-7,23 (5H, m), 7,58-7,66 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,91-7,93 (2H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,19 (1H, s a), 9,77 (1H, s a), 13,47 (1H, s a); Sal: HCl
38	38	HO ₂ C-C(Me) ₂ CH ₂ -	FP: 475; RMN1: 1,09 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,62 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,78 (3H, s a), 3,05-3,23 (3H, m), 3,57-3,69 (1H, m), 3,97-4,05 (3H, m), 5,33 (1H, s a), 7,10 (2H, m a), 7,18 (3H, m a), 7,57-7,63 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00-8,02 (1H, m), 8,19 (1H, m a), 9,23-9,30 (1H, m a), 9,89 (1H, s a), 12,34 (1H, s a); Sal: HCl
138	38		FP: 501; RMN1: 1,34-1,47 (2H, m), 1,60-1,78 (6H, m), 1,92-1,95 (2H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 2,78 (3H, s a), 3,06-3,25 (3H, m), 3,56-3,72 (2H, m), 4,01 (1H, m a), 4,48-4,50 (0,5H, m), 4,74 (0,5H, s a), 5,34 (1H, s a), 7,10-7,19 (5H, m), 7,57-7,64 (3H, m), 7,89 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00-8,02 (1H, m), 8,19-8,21 (1H, m a), 9,18 (1H, s a), 9,81 (1H, s a), 12,07 (1H, s a); Sal: HCl

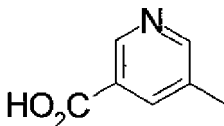
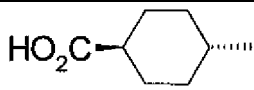
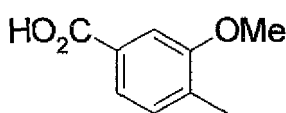
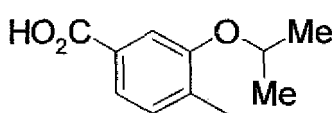
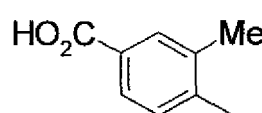
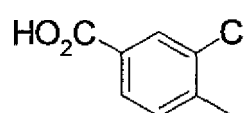
[Tabla 40]

139	38		FP: 537; RMN1: 1,62 (3H, d, J = 5,8 Hz), 1,86-1,95 (2H, m), 2,68-2,77 (5H, m), 3,03-3,21 (3H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 4,00-4,04 (3H, m), 5,33 (1H, s a), 7,07-7,10 (2H, m), 7,18-7,19 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55-7,63 (3H, m), 7,83-8,02 (5H, m), 8,19-8,21 (1H, m), 9,22-9,31 (1H, m a), 9,89 (1H, s a), 12,75 (1H, s a); Sal: HCl
39	39		EP: 523; Sal: HCl
140	39		EP: 509; Sal: HCl
40	40	HO ₂ C-CH ₂ -	FP: 433

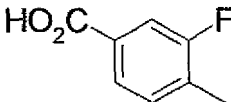
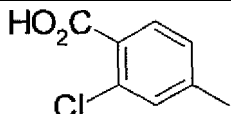
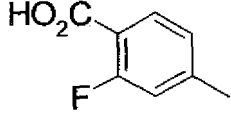
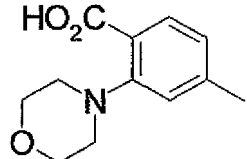
[Tabla 41]

			
EJ	Sin	R¹	DATOS
41	41		FP: 494; RMN1: 1,66 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83 (3H, s a), 3,19-3,30 (2H, m), 3,37-3,42 (1H, t a), 3,84-3,89 (1H, t a), 4,14-4,17 (1H, m), 5,35 (1H, s a), 7,14-7,16 (2H, m), 7,18-7,25 (3H, m), 7,58-7,71 (5H, m), 7,81-7,85 (2H, m), 7,95-8,03 (3H, m), 8,21-8,22 (1H, m), 8,56 (1H, s), 9,35 (1H, s a), 10,12 (1H, s a), 12,52 (1H, s a); Sal: HCl
141	41		FP: 494; RMN1: 1,64 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,73-2,89 (3H, m), 3,19-3,25 (2H, m), 3,42 (1H, t, J = 9,8 Hz), 3,82-3,87 (1H, t a), 4,13 (1H, dd, J = 6,8, 11,0 Hz), 5,30-5,40 (1H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,20-7,24 (3H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,50-7,52 (1H, d a), 7,58-7,64 (3H, m), 7,78-7,80 (1H, m), 7,93-8,03 (3H, m), 8,12-8,13 (1H, m), 8,20-8,22 (1H, s a), 8,40 (1H, s), 9,25 (1H, s a), 9,93 (1H, s a), 10,82 (1H, s a); Sal: HCl
142	41		FP: 494; RMN1: 1,64 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,85 (3H, s a), 3,24-3,42 (3H, m), 3,82 (1H, dd, J = 8,6, 9,0 Hz), 4,16-4,20 (1H, m), 5,34-5,35 (1H, m), 6,99-7,03 (1H, m), 7,16-7,26 (5H, m), 7,52-7,58 (1H, m), 7,59-7,64 (3H, m), 7,94-7,97 (3H, m), 8,19-8,22 (1H, m), 8,49 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,31 (1H, s a), 10,03 (1H, s a), 10,67 (1H, s), 13,46 (1H, hrs); Sal: HCl
42	42		FP: 522
143	42		FP: 508
144	42		FP: 522

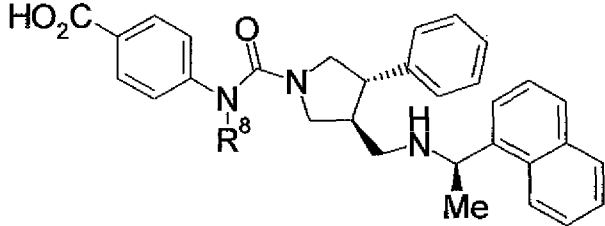
[Tabla 42]

145	41	HO ₂ C-CH ₂ -	FP: 432; Sal: HCl
43	43		FP: 495; Sal: 2HCl
44	44		FP: 500
45	45		FP: 524; RMN1: 1,66 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,73-2,89 (3H, m), 3,17-3,39 (3H, m), 3,83 (1H, t, J = 8,4 Hz), 3,90 (3H, s), 4,17-4,19 (1H, m), 5,35 (1H, s a), 7,10-7,11 (2H, m), 7,18-7,19 (3H, m), 7,41 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,54-7,64 (4H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00-8,02 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21-8,24 (1H, m), 9,52 (1H, s a), 10,16 (1H, s a), 12,64 (1H, s a); Sal: HCl
146	45		FP: 552; RMN1: 1,32 (6H, d, J = 5,6 Hz), 1,65 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,82 (3H, s a), 3,20-3,30 (2H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,82 (1H, t, J = 8,7 Hz), 4,17-4,23 (1H, m), 4,65-4,75 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 7,14-7,15 (2H, m), 7,21-7,22 (3H, m), 7,34 (1H, s), 7,49-7,64 (5H, m), 7,95-8,03 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,21-8,23 (1H, m), 9,43 (1H, s a), 10,06 (1H, s a), 12,69 (1H, s a); Sal: HCl
147	45		EP: 508; RMN1: 1,67 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,27 (3H, s), 2,82 (3H, s a), 3,20-3,27 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,86 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,16-4,18 (1H, m), 5,34 (1H, s a), 7,12-7,22 (5H, m), 7,57-7,76 (6H, m), 7,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00-8,03 (2H, m), 8,21-8,24 (1H, m), 9,46 (1H, s a), 10,23 (1H, s a), 12,63 (1H, s a); Sal: HCl
148	45		EP: 528; RMN1: 1,65 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,83 (3H, s a), 3,20-3,43 (3H, m), 3,88 (1H, t, J = 8,8 Hz), 4,19-4,20 (1H, m), 5,36 (1H, s a), 7,12-7,21 (5H, m), 7,57-7,64 (3H, m), 7,75 (1H, s a), 7,84-7,87 (1H, m), 7,93-8,08 (5H, m), 8,21-8,24 (1H, m), 9,44 (1H, s a), 10,12 (1H, s a), 13,04 (1H, s a); Sal: HCl

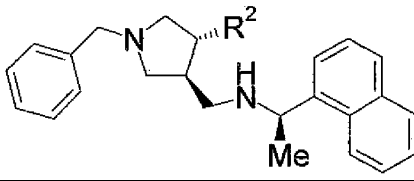
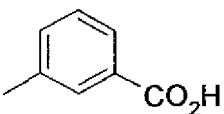
[Tabla 43]

149	45		FP: 512; RMN1: 1,63 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,81 (3H, s a), 3,19-3,41 (3H, m), 3,84 (1H, t, J = 8,9 Hz), 4,13-4,14 (1H, m), 5,33 (1H, s a), 7,14-7,22 (5H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,57-7,64 (3H, m), 7,67-7,71 (1H, m), 7,95-7,97 (2H, m), 8,00-8,02 (1H, m), 8,08 (1H, s a), 8,19-8,23 (2H, m), 9,34 (1H, s a), 10,06 (1H, s a); Sal: HCl
150	45		FP: 528; Sal: HCl
151	45		EP: 512; Sal: HCl
152	45		EP: 579; Sal: 2HCl

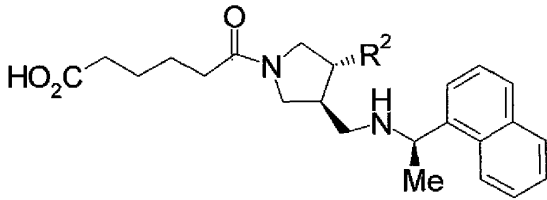
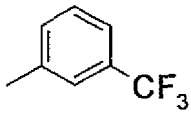
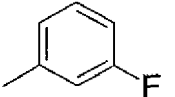
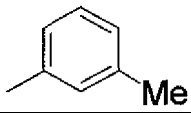
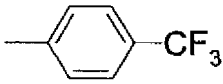
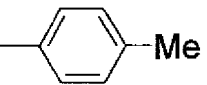
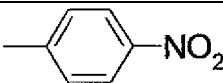
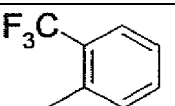
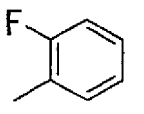
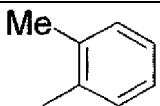
[Tabla 44]

			
EJ	Sin	R ⁸	DATOS
153	45	Me	EP: 508; Sal: HCl
154	45	Bn	FP: 584; Sal: HCl

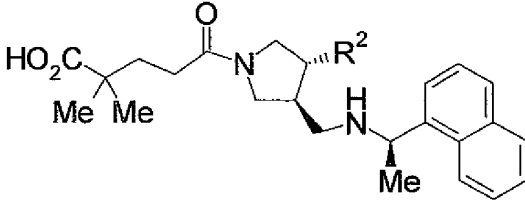
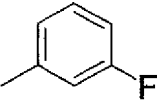
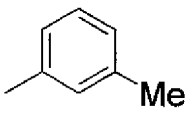
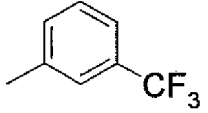
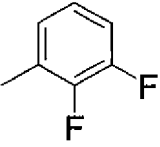
[Tabla 45]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
46	46	Ph	FP: 421; RMN1: 1,57-1,62 (3H, m), 2,75-2,92 (2H, m), 3,06-3,18 (2H, m), 3,25-3,42 (4H, m), 4,33-4,51 (2H, m), 5,23-5,30 (1H, m), 7,18-7,30 (5H, m), 7,43-7,68 (8H, m), 7,93-8,02 (3H, m), 8,12-8,16 (1H, m), 9,52 (1H, s a), 9,91 (0,5H, s a), 10,13 (0,5H, s a), 11,68 (0,5H, s a), 12,14 (0,5H, s a); Sal: 2HCl
47	47		FP: 465; RMN1: 1,57-1,59 (3H, m), 2,75-3,76 (8H, m), 3,93-4,00 (0,5H, m), 4,32-4,50 (1,5H, m), 5,23-5,30 (1H, m), 7,37-7,66 (10H, m), 7,81-7,97 (5H, m), 8,05-8,14 (1H, m), 9,51 (1H, s a), 9,89 (1H, s a), 11,55 (0,5H, s a), 11,94 (0,5H, s a), 12,99 (1H, s a); Sal: 2HCl

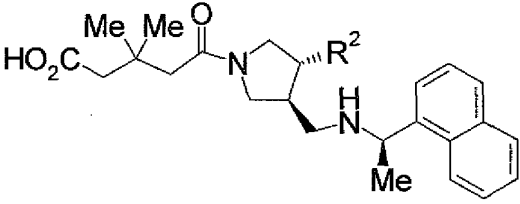
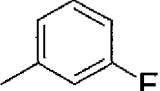
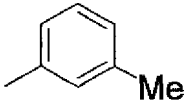
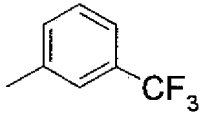
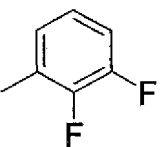
[Tabla 46]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
48	48		FP: 527; RMN3: 1,63-1,70 (4H, m), 1,72-1,76 (3H, m), 2,29-2,40 (4H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,05-3,22 (1H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,53-3,58 (1H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 4,13-4,20 (1H, m), 5,35-5,42 (1H, m), 7,28-7,41 (2H, m), 7,48-7,71 (6H, m), 7,94-7,99 (2H, m), 8,08-8,12 (1H, m); Sal: HCl
155	48		FP: 477; Sal: HCl
156	48		EP: 473; Sal: HCl
157	48		FP: 527
158	48		FP: 473; Sal: HCl
159	48		ES: 502; Sal: HCl
160	48		FP: 527; Sal: HCl
161	48		FP: 477; RMN3: 1,63-1,70 (4H, m), 1,73-1,77 (3H, m), 2,29-2,40 (4H, m), 2,70-2,98 (3H, m), 3,13-3,20 (1H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 5,38-5,44 (1H, m), 6,97-7,07 (3H, m), 7,21-7,25 (1H, m), 7,56-7,67 (4H, m), 7,94-7,99 (2H, m), 8,08-8,12 (1H, m); Sal: HCl
162	48		FP: 473; Sal: HCl

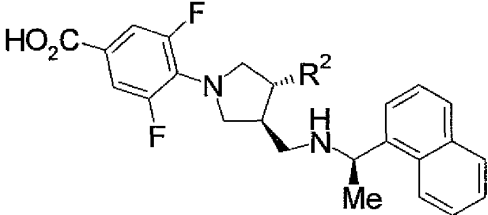
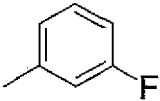
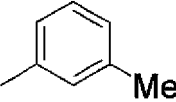
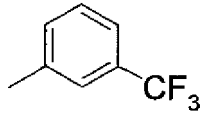
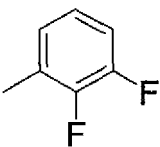
[Tabla 47]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
163	9		EP: 491; RMN1: 1,08 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,32 (3H, t, J = 6Hz), 1,67-1,78 (2H, m), 2,11-2,25 (2H, m), 2,39-2,58 (2H, m), 2,92-3,96 (6H, m), 4,44 (1H c, J = 6Hz), 6,97-7,16 (3H, m), 7,27 (1H, c, J = 6Hz), 7,41-7,52 (3H, m), 7,63 (1H, dd, J = 3Hz, 6 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 3Hz, 6 Hz), 8,20-8,29 (1H, m)
164	9		FP: 487; Sal: HCl
165	9		FP: 541; Sal: HCl
166	9		FP: 509; RMN1: 1,02-1,07 (4H, m), 1,08-1,12 (2H, m), 1,64 (3H, t, J = 6,5 Hz), 2,26-2,47 (4H, m), 2,75-2,84 (3H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 3,25-3,50 (2H, m), 3,72-3,94 (1H, m), 4,10-4,24 (1H, m), 5,30-5,40 (1H, m), 6,95-7,18 (2H, m), 7,22-7,33 (1H, m), 7,53-7,64 (3H, m), 7,90-8,04 (3H, m), 8,16-8,23 (1H, m), 9,27 (0,5H, s a), 9,46 (0,5H, s a), 10,03 (1H, s a), 12,01 (1H, s a); Sal: HCl

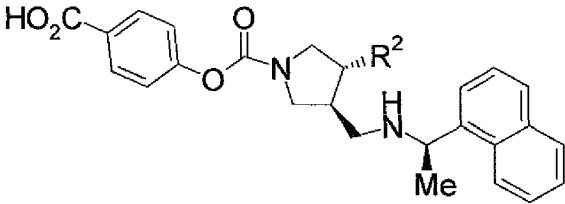
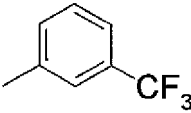
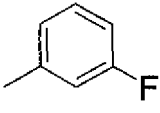
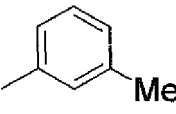
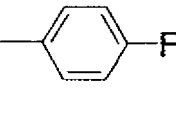
[Tabla 48]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
167	9		FP: 491
168	9		FP: 487; Sal: HCl
169	9		FP: 541; Sal: HCl
362	9		FP: 509; RMN1: 1,07 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,62 (3H, t, J = 6,0 Hz), 1,65-1,78 (2H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,70-3,00 (3H, m), 3,02-3,25 (1H, m), 3,25-3,65 (3H, m), 3,72-3,85 (1H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 5,30-5,42 (1H, m), 6,92-7,12 (2H, m), 7,22-7,34 (1H, m), 7,53-7,67 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 7,0, 15,0 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98-8,05 (1H, m), 8,15-8,25 (1H, m), 9,09 (0,5H, s a), 9,25 (0,5H, s a), 9,71 (1H, s a), 12,12 (1H, s a): Sal: HCl

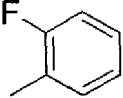
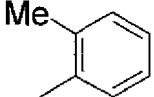
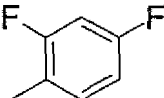
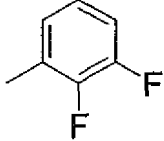
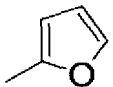
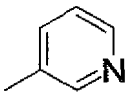
[Tabla 49]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
170	31		FP: 505; Sal: HCl
171	31		FP: 501; RMN1: 1,64 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,21 (3H, s), 2,80-2,87 (3H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,79-3,84 (1H, m), 4,14 (1H, m), 5,35 (1H, s a), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,09 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,39-7,49 (2H, m), 7,57-7,64 (3H, m), 7,95-8,03 (3H, m), 8,20-8,23 (1H, m), 9,41 (1H, s a), 10,05 (1H, s a), 12,92 (1H, s a); Sal: HCl
172	31		FP: 555; Sal: HCl
173	31		FP: 523; RMN1: 1,63 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,77-2,90 (1H, m), 2,90-3,30 (2H, m), 3,43 (1H, dd, J = 9,0, 17,5 Hz), 3,60-3,76 (2H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 5,32-5,44 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,25-7,35 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 3,0, 12 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 3,0, 12 Hz), 7,55-7,65 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,99-8,05 (1H, m), 8,17-8,24 (1H, m), 9,23 (1H, s a), 9,75 (1H, s a), 12,6 (1H, s a); Sal: HCl

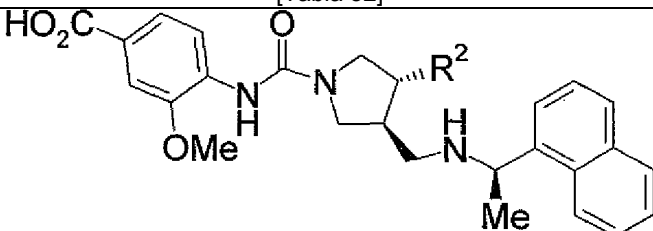
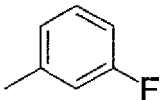
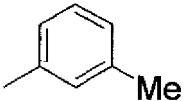
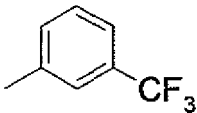
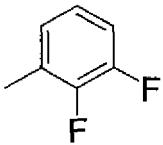
[Tabla 50]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
49	49		FP: 563; RMN1: 1,63 (3H, d, J = 6,4Hz), 2,80-3,00 (3H, m), 3,22-3,45 (2H, m), 3,56-3,63 (1H, m), 3,79-3,83 (0,5H, m), 3,96-4,01 (0,5H, m), 4,12-4,17 (0,5H, m), 4,27-4,32 (0,5H, m), 5,34 (1H, s a), 7,28 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,44-7,53 (2H, m), 7,59-7,66 (5H, m), 7,92-8,01 (5H, m), 8,17-8,19 (1H, m), 9,26 (1H, s a), 9,96 (1H, s a), 12,94 (1H, s a); Sal: HCl
174	49		FP: 513; RMN1: 1,65 (3H, d, J = 6 Hz), 2,79-2,95 (3H, m), 3,17-3,55 (3H, m), 3,78 (0,5H, dd, J = 8Hz, 11Hz), 3,96 (0,5H, dd, J = 8Hz, 11Hz), 4,15 (0,5H, dd, J = 7Hz, 11Hz), 4,30 (0,5H, dd, J = 7Hz, 11Hz), 5,35 (1H, s a), 6,96-7,15 (3H, m), 7,21-7,32 (3H, m), 7,55-7,64 (3H, m), 7,92-8,04 (5H, m), 8,20 (1H, d, J = 7Hz), 9,37 (1H, s a), 10,13 (1H, s a), 12,97 (1H, s a); Sal: HCl
175	49		FP: 509; RMN1: 1,62 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,22 (3H, s), 2,84 (3H, s a), 3,09-3,52 (3H, m), 3,73-3,78 (0,5H, m), 3,91-3,95 (0,5H, m), 4,11-4,14 (0,5H, m), 4,27 (0,5H, m), 5,37 (1H, s a), 3,93 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,58-7,64 (3H, m), 7,88-7,90 (1H, m), 7,96-8,03 (4H, m), 8,19-8,21 (1H, m), 9,19 (1H, s a), 9,78 (1H, s a), 12,95 (1H, s a); Sal: HCl
50	50		FP: 513; RMN1: 1,33 (3H, d, J = 6Hz), 2,22-2,30 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,03-3,14 (1H, m), 3,21-3,51 (2H, m), 3,73-4,11 (2H, m), 4,48 (1H, c, J = 6Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,24-7,33 (4H, m), 7,43-7,53 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 7Hz), 7,76 (1H, d, J = 7Hz), 7,87-7,93 (1H, m), 7,94-8,02 (2H, m), 8,21-8,28 (1H, m)

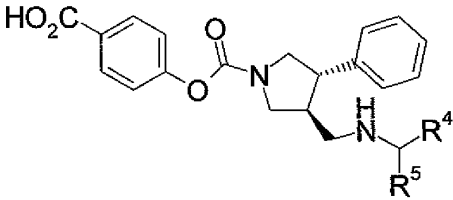
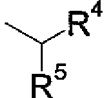
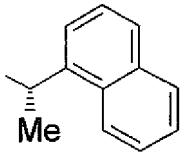
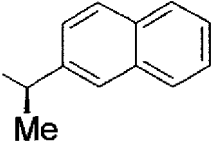
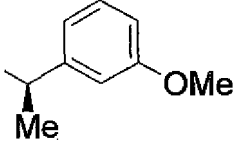
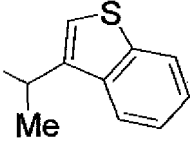
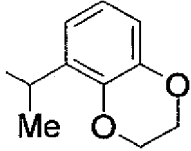
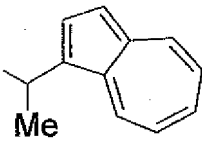
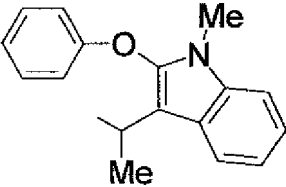
[Tabla 51]

176	38 (3)		FP: 513; RMN1: 1,33 (3H, d, J = 6Hz), 2,26-2,36 (1H, m), 2,61-2,79 (1H, a), 3,22-4,14 (6H, m), 4,50 (1H, c, J = 6Hz), 7,04-7,18 (2H, m), 7,23-7,41 (4H, m), 7,41-7,53 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 7Hz), 7,76 (1H, d, J = 7Hz), 7,87-7,93 (1H, m), 7,94-8,03 (2H, m), 8,20-8,28 (1H, m)
177	38 (3)		FP: 509
178	38 (3)		FP: 531
179	38 (3)		FP: 531; RMN1: 1,34 (3H, d, J = 6Hz), 2,28-2,38 (1H, m), 2,62-2,76 (1H, a), 3,24-4,13 (6H, m), 4,50 (1H, c, J = 6Hz), 7,05-7,14 (1H, m), 7,15-7,23 (1H, m), 7,23-7,33 (3H, m), 7,40-7,52 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 7Hz), 7,76 (1H, d, J = 7Hz), 7,87-7,93 (1H, m), 7,94-8,02 (2H, m), 8,20-8,26 (1H, m)
180	38 (3)		EP: 485; RMN1: 1,36 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,65 (1H, dd, J = 4,0, 11,5 Hz), 3,15-3,45 (4H, m), 3,53-3,65 (1H, m), 3,68-4,03 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 6,5, 13 Hz), 6,17-6,19 (1H, m), 6,33-6,36 (1H, m), 7,27 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,45-7,53 (3H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,89-7,94 (1H, m), 7,97 (2H, t, J = 8,5 Hz), 8,25-8,30 (1H, m)
181	38 (3)		EP: 496; RMN1: 1,30 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,42-2,48 (2H, m), 2,53-2,69 (1H, m), 3,15-3,58 (5H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 8,0, 10,5 Hz), 4,43-4,51 (1H, m), 7,24-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 4,5, 8,0 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,44-7,53 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,72-7,78 (2H, m), 7,87-7,92 (1H, m), 7,93-8,00 (2H, m), 8,15-8,21 (1H, m), 8,42-8,46 (1H, m), 8,50-8,65 (1H, m)

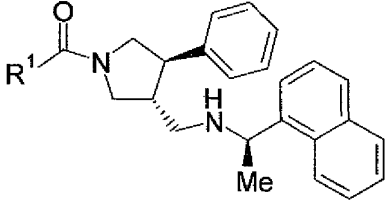
[Tabla 52]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
182	45		FP: 542
183	45		FP: 538; RMN1: 1,65 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,21 (3H, s), 2,81 (3H, s a), 3,12-3,14 (1H, m), 3,27-3,40 (1H, m), 3,82 (1H, t, J = 8,8 Hz), 3,89 (3H, s), 4,15-4,20 (1H, m), 5,36 (1H, m a), 6,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,08 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,40 (1H, s), 7,48-7,64 (6H, m), 7,95-8,03 (3H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20-8,23 (1H, m), 9,40 (1H, s a), 9,99 (1H, s a), 12,69 (1H, s a); Sal: HCl
184	45		FP: 592; Sal: HCl
363	45		FP: 560; RMN1: 1,65 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,80-2,95 (3H, m), 3,24-3,39 (2H, m), 3,39-3,55 (2H, m), 3,90 (3H, s), 4,15-4,25 (1H, m), 5,32-5,44 (1H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,24-7,33 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,56-7,65 (3H, m), 7,92-7,98 (2H, m), 7,98-8,04 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,18-8,24 (1H, m), 9,39 (1H, s a), 9,98 (1H, s a), 12,7 (1H, s a); Sal: HCl

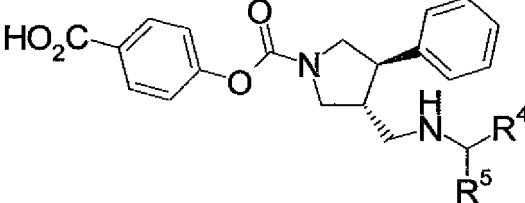
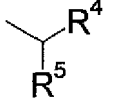
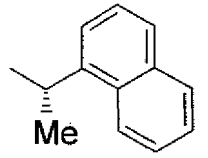
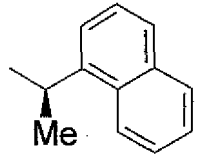
[Tabla 53]

			
EJ	Sin		DATOS
51	51		EP: 495; RMN1: 1,31 (3H, d, J = 6Hz), 2,39 -2,48 (1H, m), 2,52-2,65 (1H, m), 3,11-4,01 (6H, m), 4,49 (1H, c, J = 5Hz), 7,18-7,33 (7H, m), 7,40 -7,53 (3H, m), 7,59 (1H, d, J = 7Hz), 7,75 (1H, d, J = 7Hz), 7,89 (1H, d, J = 7Hz), 7,93-8,01 (2H, m), 8,18 (1H, d, J = 7Hz),
185	51		FP: 495
52	52		EP 475; Sal: HCl
53	53		EP: 501; RMN1: 1,59 (3H, s a), 2,67 (3H, s a), 3,07-3,42 (2H, m), 3,50-3,86 (2H, m), 3,94-4,18 (2H, m), 4,91-7,96 (1H, m a), 7,22-7,44 (9H, m), 7,95-8,04 (5H, m), 9,11 (1,5H, s a), 9,35 (0,5H, s a); Sal: HCl
54	54		EP: 503; Sal: HCl
55	55		FN : 493; RMN1: 1,35-1,44 (3H, m), 2,15-2,24 (0,5H, m), 2,42-2,70 (2H, m), 2,77-2,83 (0,5H, m), 2,97-4,11 (6H, m), 4,40-4,42 (0,5H, m), 4,49-4,51 (0,5H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10-7,40 (8,5H, m), 7,59-7,65 (0,5H, m), 7,89-8,00 (5H, m), 8,29-8,33 (1H, m), 8,44-8,54 (1H, m)
56	56		FN : 588

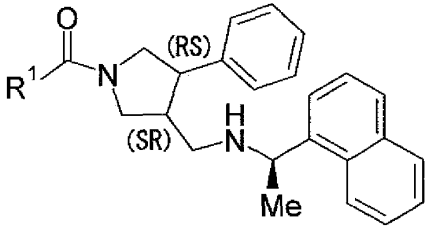
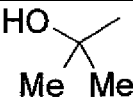
[Tabla 54]

			
EJ	Sin	R ¹	DATOS
57	57	CF ₃ -	FP: 427; RMN1: 1,60-1,66 (3H, m), 2,69-3,20 (2H, m), 3,11-3,52 (3H, m), 3,60 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,91-3,96 (0,5H, m), 4,04-4,09 (0,5H, m), 4,20 (0,5H, dd, J = 7,8, 12,7 Hz), 4,39-4,93 (0,5H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,24-7,32 (5H, m), 7,53-7,61 (3H, m), 7,92-7,94 (3H, m), 8,14-8,17 (1H, m), 9,38-9,55 (1H, m a), 9,80 (0,5H, s a), 10,00 (0,5H, s a); Sal: HCl
58	58	Me	FP: 373; RMN1: 1,59-1,66 (3H, m), 1,94-1,96 (3H, m), 2,70-2,89 (2H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 3,77 (0,5H, dd, J = 7,8, 11,3 Hz), 3,87 (0,5H, dd, J = 8,0, 10,8 Hz), 4,00-4,09 (1H, m), 5,20-5,30 (1H, m), 7,20-7,32 (5H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,88-8,02 (3H, m), 8,17 (1H, t, J = 7,3 Hz), 9,46 (1H, s a), 9,54 (0,5H, s a), 9,93 (0,5H, s a); Sal: HCl

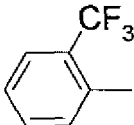
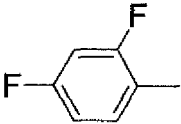
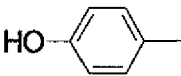
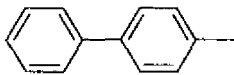
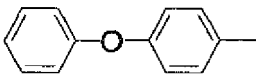
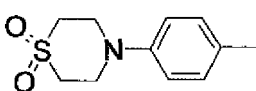
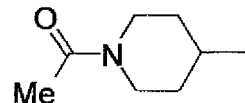
[Tabla 55]

			
EJ	Sin		DATOS
59	59		FP: 495
186	59		FP: 495

[Tabla 56]

			
EJ	Sin	R ¹	DATOS
60	60	CF ₃ -	FP: 427; RMN1: 1,58-1,66 (3H, m), 2,70-3,00 (2,5H, m), 3,10-3,70 (3,5H, m), 3,84-4,11 (1H, m), 4,14-4,28 (0,5H, m), 4,35-4,47 (0,5H, m), 5,18-5,38 (1H, m), 7,12-7,36 (5H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,89-8,04 (3H, m), 8,12-8,22 (1H, m), 9,30-9,60 (1H, m a), 9,70-10,20 (1H, m a); Sal: HCl
61	61	Me	EP 373; RMN1: 1,56-1,72 (3H, m), 1,90-2,00 (3H, m), 2,60-3,25 (5H, m), 3,30-3,50 (1H, m), 3,70-3,90 (1H, m), 4,00-4,30 (1H, m), 5,20-5,50 (1H, m), 7,00-7,32 (5H, m), 7,50-7,80 (3H, m), 7,90-8,26 (4H, m), 8,50-10,50 (2H, m); Sal: HCl
62	62	tBu	FP: 415; RMN1: 1,12-1,21 (9H, m), 1,34 (3H, m), 2,20-4,70 (9H, m a), 7,12-7,32 (6H, m), 7,38-7,54 (3H, m), 7,55-7,70 (1H, m), 7,70-7,82 (1H, m), 7,85-8,00 (1H, m), 8,16-8,34 (1H, m); Sal: HCl
63	63	Et	EP: 387; RMN1: 0,92-1,10 (3H, m), 1,56-1,69 (3H, m), 2,27-2,32 (2H, m), 2,60-2,85 (2H, m a), 2,90-3,50 (4H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 4,00-4,02 (1H, m), 5,30-5,50 (1H, m), 7,00-7,30 (6H, m), 7,50-7,70 (3H, m), 7,80-8,10 (3H, m), 8,10-8,30 (1H, m); Sal: HCl
64	64		EP: 417; RMN1: 1,45-1,70 (9H, m), 2,60-4,10 (7,5H, m), 5,30 (1,5H, m), 7,00-7,35 (5H, m), 7,40-7,67 (3H, m), 7,70-8,30 (4H, m), 9,20-10,10 (2H, m a); Sal: HCl

[Tabla 57]

187	62	Ph	EP: 435; RMN1: 1,54 (1,5H, app.t, J = 6,3 Hz), 1,64 (1,5H, dd, J = 3,4, 6,3 Hz), 2,60-3,00 (2H, m), 3,00-3,70 (4,5H, m), 3,82-4,26 (1,5H, m), 5,15-5,50 (1H, m), 7,00-7,66 (13H, m), 7,78-8,26 (4H, m), 9,20-10,20 (2H, m); Sal: HCl
188	62		EP: 503; RMN1: 1,54 (1,5H, d, J = 6,8 Hz), 1,65 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 2,60-3,50 (6,5H, m), 3,70 (0,5H, m), 3,94 (0,5H, m), 4,29 (0,5H, m), 5,24 (0,5H, m), 5,37 (0,5H, m), 7,00-7,30 (5H, m), 7,40-8,30 (11H, m); Sal: HCl
189	62		EP: 471; RMN1: 1,54 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,64 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 2,60-3,70 (7,5H, m), 3,84 (0,5H, dd, J = 7,0, 10,6 Hz), 3,95 (0,5H, dd, J = 8,2, 11,5 Hz), 4,18 (0,5H, dd, dd, J = 7,9, 12,6 Hz), 5,20-5,40 (1H, m), 7,00-7,60 (11H, m), 7,80-8,30 (4H, m); Sal: HCl
190	64		EP: 451; RMN1: 1,45-1,70 (3H, d a), 2,60-4,10 (8H, a), 5,30 (1H, a), 6,70-6,80 (1H, m), 7,00-7,35 (5H, m), 7,40-7,67 (6H, m), 7,70-8,30 (4H, m), 9,20-10,10 (2H, m a); Sal: HCl
191	64		FP: 511; RMN1: 1,44-1,74 (3H, m), 2,60-4,25 (8H, m), 5,12-5,48 (1H, m), 7,05-8,30 (21H, m), 9,10-10,16 (2H, m); Sal: HCl
192	64		FP: 527; RMN1: 1,50-1,72 (3H, m), 2,64-3,30 (3H, m), 3,60-4,60 (5H, m), 5,14-5,44 (1H, m), 6,90-7,34 (10H, m), 7,38-7,68 (7H, m), 7,84-8,28 (4H, m), 9,24-10,20 (2H, m); Sal: HCl
193	64		EP 568; RMN1: 1,50-1,70 (3H, m), 2,64-3,00 (2H, m), 3,00-3,90 (13H, m), 4,00-4,30 (1H, m), 5,10-5,46 (1H, m), 6,90-7,34 (7H, m), 7,40-7,75 (5H, m), 7,70-8,06 (3H, m), 8,10-8,28 (1H, m), 9,10-10,05 (2H, m); Sal: HCl
67	67		FP: 484; RMN1: 1,20-1,82 (6,5H, m), 1,86-2,06 (4H, m), 2,30-2,90 (2,5H, m), 2,95-3,30 (3,5H, m), 3,34-3,56 (1H, m), 3,65-4,50 (4,5H, m), 5,16-5,42 (1H, m), 6,98-7,24 (5H, m), 7,46-7,68 (3H, m), 7,84-8,26 (4H, m), 9,20-10,40 (2H, m); Sal: HCl

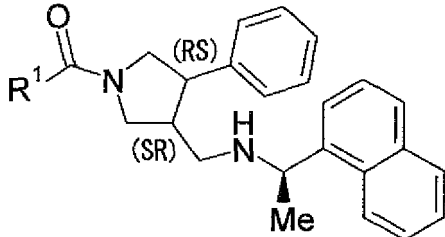
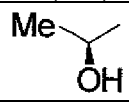
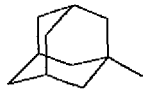
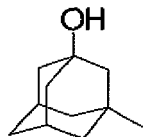
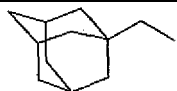
[Tabla 58]

EJ	Sin	R¹-X-	R⁴	DATOS
68	68	H		FP: 331; RMN1: 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,40-2,60 (3H, m), 3,03-3,18 (3H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 4,48 (1H, d, J = 6,3, 12,7 Hz), 6,54 (4H, s), 7,15-7,35 (5H, m), 7,37-7,65 (4H, m), 7,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,85-7,95 (1H, m), 8,08-8,22 (1H, m); Sal: 2-fumarato
69	69	Ph		FP: 407; RMN1: 1,68 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,80-3,00 (2H, m), 3,14-3,30 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,83-3,87 (4H, m), 6,52 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,11-7,35 (7H, m), 7,54-7,63 (3H, m), 7,94-8,09 (3H, m), 8,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,50-9,60 (1H, m a), 10,00-10,12 (1H, m a); Sal: 2HCl
70	70			EP: 409; RMN1: 1,58-1,70 (3H, m), 2,60-2,90 (2H, m), 3,00-3,05 (3H, m), 3,05-3,35 (4H, m), 3,50-3,80 (1H, m), 3,90-4,09 (1H, m), 5,10-5,45 (1H, m), 7,00-7,34 (5H, m), 7,50-7,67 (3H, m), 7,90-8,26 (4H, m a); Sal: HCl
65	65	EtO₂C-		EP: 403; RMN1: 1,11-1,27 (3H, m), 1,56-1,67 (3H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 2,90-3,35 (5H, m), 3,67 (1H, m), 3,80-4,15 (2H, m), 5,20-5,40 (1H, m a), 7,05-7,33 (5H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,80-8,04 (3H, m), 8,18 (1H, m); Sal: HCl

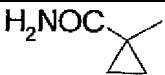
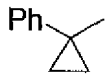
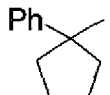
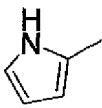
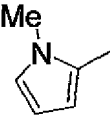
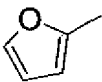
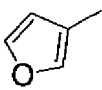
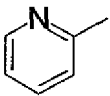
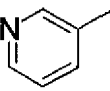
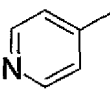
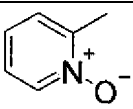
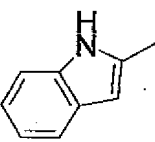
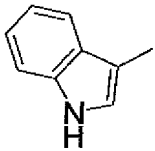
[Tabla 59]

66	66	PhNHC(O)-		FP: 450; RMN1: 1,60-1,70 (3H, t a), 2,75-2,90 (3H, m), 3,19-3,43 (3H, m), 3,80-3,86 (1H, t a), 4,10-4,18 (1H, m a), 6,92 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,14-7,33 (7H, m), 7,45-7,64 (5H, m), 7,93-8,03 (3H, m), 8,17-8,28 (2H, m), 9,33 (1H, s a), 10,11 (1H, s a); Sal: HCl
71	71			EP: 353; RMN1: 1,42-1,63 (3H, m a), 1,90-2,00 (3H, m), 2,50-3,50 (6H, m), 3,72-4,40 (3H, m), 3,75 (3H, m), 6,85-7,10 (2H, m), 7,15-7,40 (7H, m); Sal: HCl

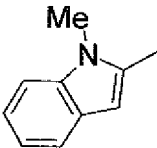
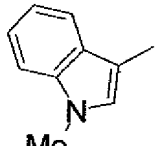
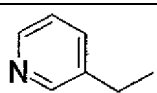
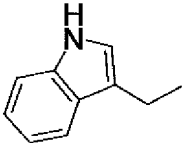
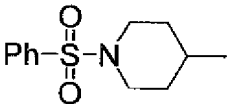
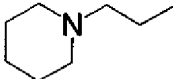
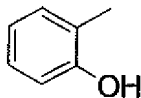
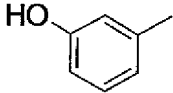
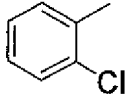
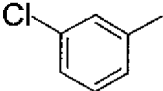
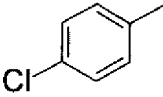
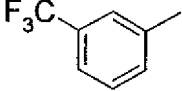
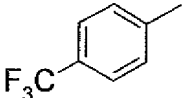
[Tabla 60]

			
EJ	Sin	R¹	DATOS (EP)
72	72	nPr	401
194	72	iPr	401
195	72	Me-CH(Me)-(CH₂)₂-	429
196	72	F₃C-CH₂-	441
197	72	HO-CH₂-	389
198	72	HO-(CH₂)₂-	403
199	72		403
200	72	HO-CH₂-C(Me)₂-	431
201	72	Me-CH(Me)-CH(OH)-	431
202	72	HO-C(Me)₂-CH₂-	431
203	72	Me-C(-CH₂OH)₂-	447
204	72	MeO-CH₂-	403
205	72	Me₂N-CH₂-	416
206	72	Me₂N-(CH₂)₂-	430
207	72	Me₂N-C(O)-(CH₂)-	458
208	72	cPr	399
209	72	cBu	413
210	72	cPen	427
211	72	cHex	441
212	72	cPen-CH₂-	441
213	72	cHex-CH₂-	455
214	72	cHex-(CH₂)₂-	469
215	72		493
216	72		509
217	72		507

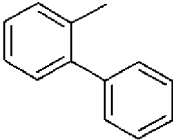
[Tabla 61]

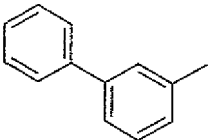
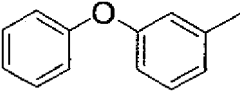
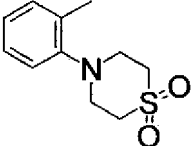
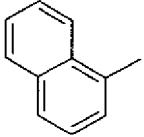
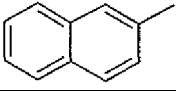
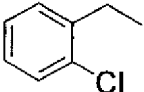
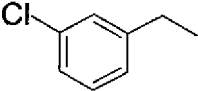
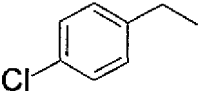
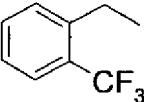
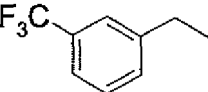
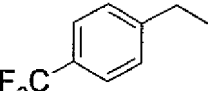
218	72		442
219	72		475
220	72		475
221	72		503
222	72		424
223	72		438
224	72		425
225	72		425
226	72		436
227	72		436
228	72		436
229	72		452
230	72		474
231	72		474

[Tabla 62]

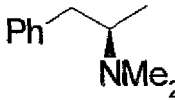
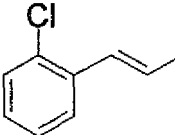
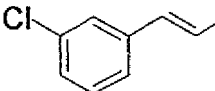
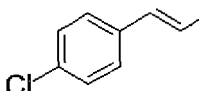
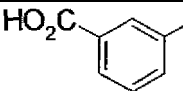
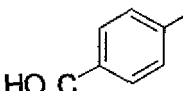
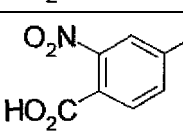
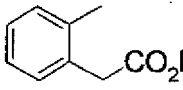
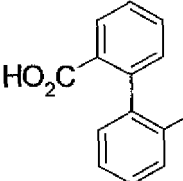
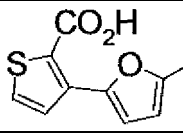
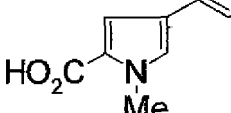
232	72		488
233	72		488
234	72		450
235	72		488
236	72		582
237	72		470
238	72		451
239	72		451
240	72		469
241	72		469
242	72		469
243	72		503
244	72		503

[Tabla 63]

245	72		511
-----	----	---	-----

246	72		511
247	72		527
248	72		568
249	72		485
250	72		485
251	72	Ph-(CH ₂) ₂ -	463
252	72	Ph-(CH ₂)S-	477
253	72	Ph-(CH ₂) ₅ -	505
254	72		483
255	72		483
256	72		483
257	72		517
258	72		517
259	72		517
260	72	Ph-CH(Ph)-	525

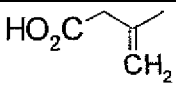
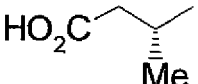
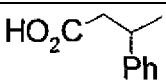
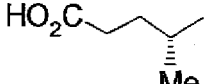
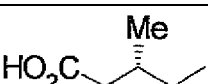
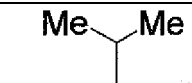
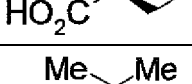
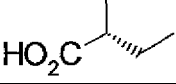
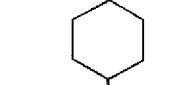
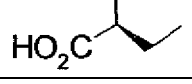
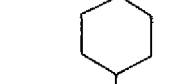
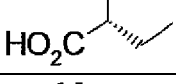
[Tabla 64]

261	72	PhO-CH ₂ -	465
262	72	PhO-(CH ₂) ₂ -	479
263	72	Ph-C(O)-(CH ₂) ₂ -	491
264	72	PhS-CH ₂ -	481
265	72	PhS(O) ₂ -(CH ₂) ₂ -	527
266	72		506
267	72		495
268	72		495
269	72		495
73	73		479
270	73		479
271	73		524
272	73		493
273	73		555
274	73		551
275	73		508

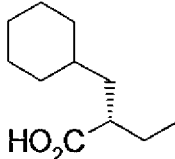
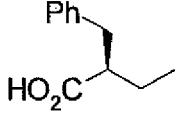
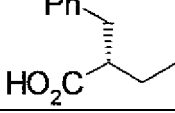
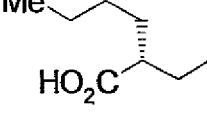
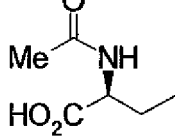
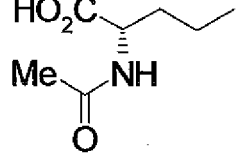
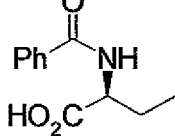
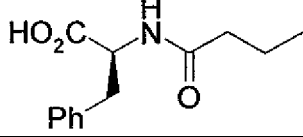
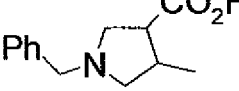
[Tabla 65]

276	73		598
277	73		519
278	73		471
279	73		471
280	73		485
281	73		485
282	73		485
283	73		485
284	73		495
285	73		541
286	73		480
287	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₂	431
288	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₃	445
289	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₄	459
290	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₆	487
291	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₇	501
292	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₈	515
293	73	HO ₂ C-(CH ₂) ₁₆	543

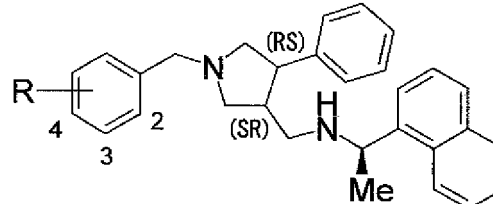
[Tabla 66]

294	73		443
295	73		445
296	73		507
297	73		459
298	73		459
299	73		473
300	73		473
301	73		513
302	73		513
303	73		487
304	73		487
305	73		527

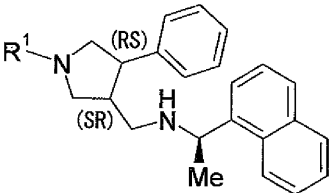
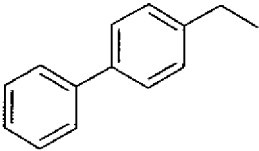
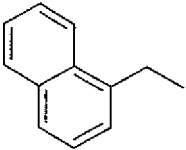
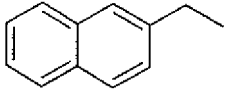
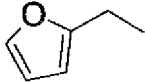
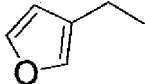
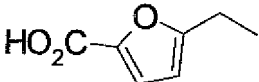
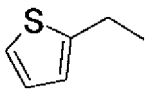
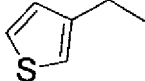
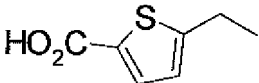
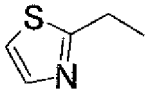
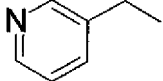
[Tabla 67]

306	73		527
307	73		521
308	73		521
309	73		487
310	73		488
311	73		502
312	73		550
313	73		578
314	73		562

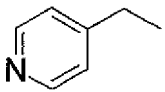
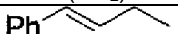
[Tabla 68]

			
EJ	Sin	R	DATOS (EP)
74	74	2-Cl	455
315	74	3-Cl	455
316	74	4-Cl	455
317	74	2-F	439
318	74	3-F	439
319	74	4-F	439
320	74	2-OMe	451
321	74	3-OMe	451
322	74	4-OMe	451
323	74	2-OH	437
324	74	3-OH	437
325	74	4-OH	437
326	74	2-CF ₃	489
327	74	3-CF ₃	489
328	74	4-CF ₃	489
329	74	2-CO ₂ H	465
330	74	4-CO ₂ H	465
331	74	4-NMe ₂	464
332	74	4-NHAc	478

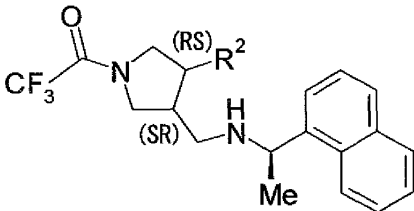
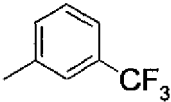
[Tabla 69]

			
EJ	Sin	R¹	DATOS (EP)
333	74		497
334	74		471
335	74		471
336	74		411
337	74		411
338	74		455
339	74		427
340	74		427
341	74		471
342	74		428
343	74		422

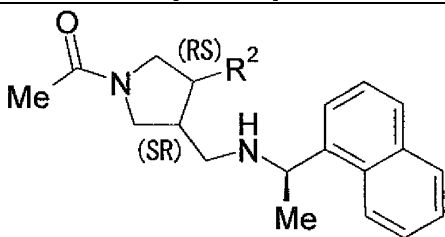
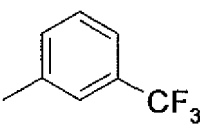
[Tabla 70]

344	74		422
345	74	nPr	373
346	74	Me-CH(Me)-CH ₂ -	387
347	74	Me-C(Me) ₂ -CH ₂ -	401
348	74	MeO-(CH ₂) ₂ -	389
349	74	HO ₂ C-CH ₂ -	389
350	74	Ph-(CH ₂) ₅ -	449
351	74		447

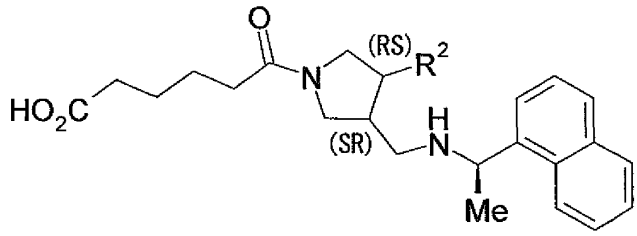
[Tabla 71]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
75	75	Me	FP: 365; RMN1: 0,89-1,02 (3H, m), 1,64 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,83- 2,33 (2H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,96-3,55 (3H, m), 3,65-4,13 (2H, m), 5,23-5,26 (1H, m a), 7,57-7,66 (3H, m), 7,83- 7,89 (1H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz); Sal: oxalato
352	75	-CF ₃	FP: 419; RMN1: 1,56-1,62 (3H, t a), 2,67-4,04 (8H, m), 5,11-5,16 (1H, m), 7,56-7,62 (3H, m), 7,79 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,92-8,01 (2H, m), 8,24 (1H, da, J = 7,6 Hz); Sal: oxalato
76	76		FP: 495; RMN1: 1,59-1,65 (3H, m), 2,67-3,01 (3H, m), 3,26-3,71 (3H, m), 3,95 (0,5H, ddd, J = 4,4, 8,3, 12,2 Hz), 4,04-4,11 (0,5H, m), 4,21-4,26 (0,5H, m), 4,40-4,48 (0,5H, m), 5,22-5,34 (1H, m), 7,43-7,69 (7H, m), 7,88-8,01 (3H, m), 8,12-8,17 (1H, m), 9,30-9,46 (1H, m a), 9,71-10,08 (1H, m a); Sal: HCl
353	76	-CH ₂ -Ph	FP: 441; RMN1: 1,68-1,70 (3H, m), 2,32-2,67 (3H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,26-3,63 (4H, m), 3,89-4,00 (0,5H, m), 4,10-4,20 (0,5H, m), 5,28-5,37 (1H, m), 7,14-7,26 (5H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,96 (1H, app.t, J = 7,3 Hz), 8,00-8,05 (2H, m), 8,18-8,24 (1H, m), 9,16-9,23 (1H, m a), 9,49-9,65 (m a, 0,5H), 9,85 (s a, 0,5H); Sal: HCl
354	76	-(CH ₂) ₂ -Ph	FP: 455; RMN2: 1,30-1,42 (2H, m), 1,68-1,72 (3H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,30-2,53 (3H, m), 2,80-3,38 (3H, m), 3,50-3,81 (2H, m), 4,28-4,57 (1H, m), 5,20-5,37 (1H, m), 6,83-7,01 (2H, m), 7,13-7,23 (3H, m), 7,51-7,66 (3H, m), 7,87-8,08 (3H, m), 8,18-8,27 (1H, m); Sal: HCl

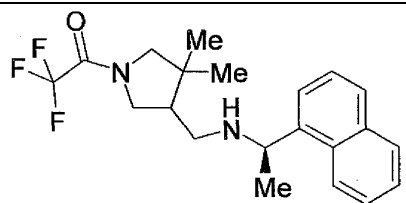
[Tabla 72]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
77	77		FP: 441; RMN1: 1,61 (1,5H, J = 6,8 Hz), 1,94 (1,5H, d, J = 6,4 Hz), 1,98 (1,5H, s), 1,99 (1,5H, s), 2,70-2,85 (2H, m), 3,00-3,55 (4H, m), 3,75-3,94 (1H, m), 4,02-4,10 (1H, m), 5,24-5,36 (1H, m), 7,42-7,65 (7H, m), 7,80-8,01 (3H, m), 8,14-8,18 (1H, m), 9,00-9,34 (1,5H, m a), 9,60-9,75 (0,5H, m a); Sal: HCl
355	77	-CH ₂ -Ph	FP: 387; RMN1: 1,67-1,70 (1,5H, m), 1,82-1,86 (1,5H, m), 1,90-1,92 (3H, m), 2,29-2,46 (3H, m), 2,67-3,41 (6H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 5,27-5,38 (1H, m), 7,11-7,26 (5H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,90 (0,5H, d, J = 6,8 Hz), 7,96 (0,5H, d, J = 7,4 Hz), 8,00-8,05 (2H, m), 8,19-8,25 (1H, m), 9,00 (s a, 0,5H), 9,17 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H); Sal: HCl
356	77	-(CH ₂) ₂ -Ph	FP: 401; RMN1: 1,32-1,48 (1H, m), 1,67-1,72 (3H, m), 1,91-1,93 (3H, m), 2,16-2,75 (3H, m), 2,86-3,29 (6H, m), 3,52-3,89 (2H, m), 5,30-5,39 (1H, m), 7,09-7,27 (5H, m), 7,57-7,66 (3H, m), 7,93-8,05 (3H, m), 8,23-8,26 (1H, m), 9,01-9,42 (m a, 1,5H), 9,76-9,98 (0,5H m); Sal: HCl

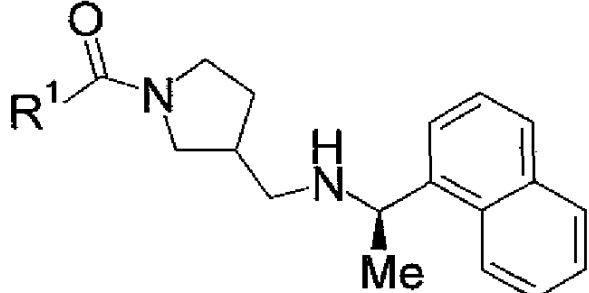
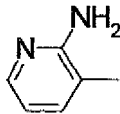
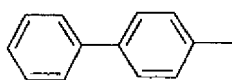
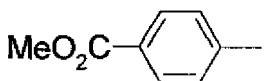
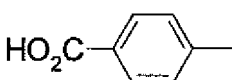
[Tabla 73]

			
EJ	Sin	R ²	DATOS
79	79	Me	FP: 397; RMN1: 0,88-0,95 (3H, m), 1,38 (3H, app. t, J = 6,4 Hz), 1,44-1,56 (4H, m a), 1,74-1,97 (2H, m), 2,16-2,22 (4H, m), 2,36-2,55 (1H, m), 2,58-2,77 (1H, m), 2,90-3,03 (1H, m), 3,10-3,72 (4H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 7,47-7,54 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,2 Hz)
78	78	-CH ₂ -Ph	EP: 473; RMN1: 1,34-1,59 (4H, m), 1,63-1,86 (3H, m), 2,01-2,45 (4H, m), 2,63-4,00 (11H, m), 5,15-5,45 (1H, m), 6,94-7,37 (5H, m), 7,51-7,79 (3H, m), 7,90-8,38 (4H, m); Sal: HCl
357	78	-(CH ₂) ₂ -Ph	EP: 487; RMN1: 1,40-1,57 (4H, m), 1,59-1,82 (4H, m), 2,10-2,32 (4H, m), 2,31-4,02 (11H, m), 5,25-5,46 (1H, m), 7,03-7,31 (5H, m), 7,53-7,71 (3H, m), 7,91-8,12 (3H, m), 8,19-8,30 (1H, m); Sal: HCl

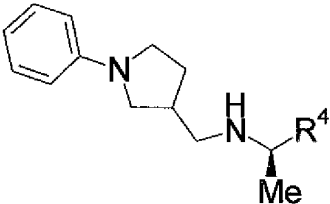
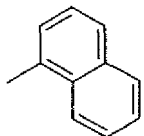
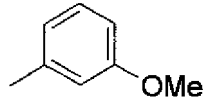
[Tabla 74]

EJ	Sin	Estructura	DATOS
80	80		FP: 379; RMN1: 0,76 (1,5H, d, J = 2,4 Hz), 0,82 (1,5H, d, J = 8,0 Hz), 0,97 (1,5H, d, J = 4,4 Hz), 1,00 (1,5H, s), 1,66 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,22-2,37 (1H, m), 2,74-3,55 (5H, m), 3,90-4,21 (1H, m), 5,25-5,35 (1H, m), 7,60-7,65 (3H, m), 7,84 (1H, dd, J = 4,4, 7,6 Hz), 7,97-8,03 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz); Sal: oxalato

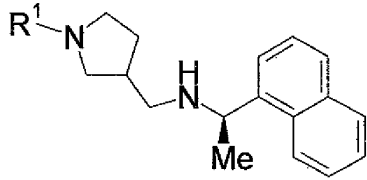
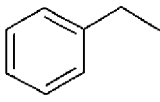
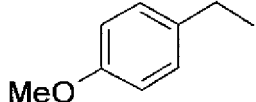
[Tabla 75]

			
EJ	Sin	R ¹	DATOS
81	81	Ph	FP: 359; RMN1: 1,52-1,80 (4H, m), 1,92-2,18 (1H, m), 2,52-2,98 (2H, m), 3,30-3,85 (5H, m), 5,20-5,42 (1H, m), 7,36-7,53 (5H, m), 7,54-7,72 (3H, m), 7,90-8,14 (3H, m), 8,15-8,30 (1H, m), 9,08-9,52 (1H, m), 9,68-10,20 (1H, m); Sal: HCl
358	64		FP: 375; RMN1: 1,58-1,80 (3,5H, m), 2,00-2,18 (0,5H, m), 2,60-2,90 (2H, m), 2,95-3,82 (6H, m), 5,16-5,40 (1H, m), 6,92 (1H, dd, J = 6,5, 6,5), 7,52-7,70 (3H, m), 7,88-8,30 (8H, m), 9,14-9,68 (1H, m), 9,98-10,42 (1H, m); Sal: 2HCl
359	64		FP: 435; RMN1: 1,56-1,78 (4H, m), 2,10 (1H, m), 2,58-2,98 (2H, m), 3,00-3,36 (2H, m), 3,40-3,62 (2H, m), 3,62-3,84 (1H, m), 5,20-5,42 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,45-7,53 (2H, m), 7,54-7,76 (9H, m), 7,90-8,10 (3H, m), 8,14-8,32 (1H, m), 9,04-9,52 (1H, m), 9,62-9,86 (0,5H, m), 10,01 (0,5H, m); Sal: HCl
82	82		FP: 417; RMN1: 1,56-1,82 (4H, m), 1,86-2,18 (1H, m), 2,60-3,80 (7H, m), 3,80-3,90 (3H, m), 5,28-5,42 (1H, m), 7,50-7,75 (5H, m), 7,90-8,30 (6H, m), 9,00-10,20 (2H, m); Sal: HCl
83	83		FP: 403; RMN1: 1,60-1,76 (4H, m), 1,96-2,14 (1H, m), 2,60-3,64 (6,5H, m), 3,72-3,82 (0,5H, m), 5,20-5,40 (1H, m), 7,56-8,05 (10H, m), 8,16-8,30 (1H, m), 8,96-10,00 (2H, m), 13,14 (1H, m); Sal: HCl

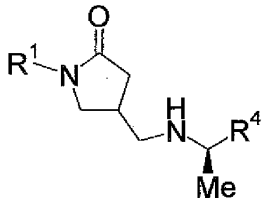
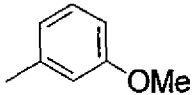
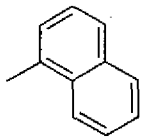
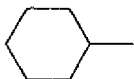
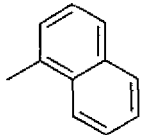
[Tabla 76]

			
EJ	Sin	R ⁴	DATOS
84	84		EP: 331; RMN1: 1,46 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,67 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,35-2,55 (2H, m), 2,67 (1H, m), 2,94 (1H, m), 3,10-3,27 (2H, m), 3,36 (1H, m), 4,75 (1H, m), 6,42-6,51 (2H, m), 6,52-6,61 (3H, m), 7,07-7,18 (2H, m), 7,45-7,60 (3H, m), 7,75 (1H, m), 7,82 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,28 (1H, m); Sal: fumarato
85	85		EP: 311; RMN1: 1,37 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,67 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,38-2,54 (2H, m), 2,63 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,10-3,28 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,74 (3H, 3,92 (1H, m), 6,47 (2H, d, J = 8,6), 6,52-6,60 (3H, m), 6,84 (1H, m), 6,94-7,06 (2H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,26 (1H, m); Sal: fumarato

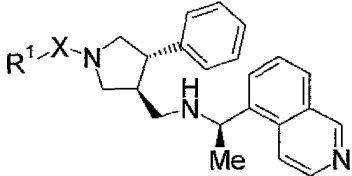
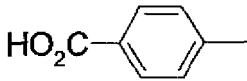
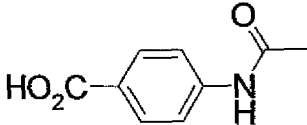
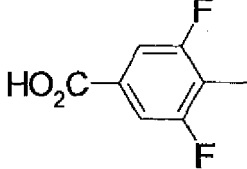
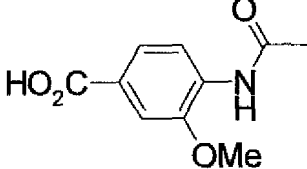
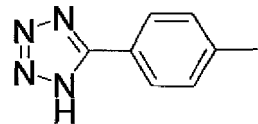
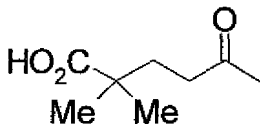
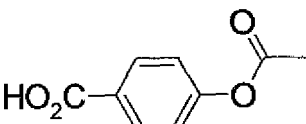
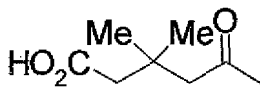
[Tabla 77]

			
EJ	Sin	R ¹	DATOS
86	86		EP: 345; RMN1: 1,40-1,52 (1H, m), 1,47 (3H, d, J = 6,8), 1,96 (1H, ddd, J = 7,5, 13,6, 13,6 Hz), 2,35-2,55 (3H, m), 2,61-2,75 (3H, m), 2,77-2,88 (1H, m), 3,70-3,81 (2H, m), 4,78-4,87 (1H, m), 6,57 (4H, s), 7,25-7,36 (5H, m), 7,49-7,59 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93-7,98 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 7,8 Hz); Sal: 2-fumarato
87	87		FP: 345; RMN1: 1,38-1,51 (4H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,37-2,52 (3H, m), 2,61-2,74 (3H, m a), 2,78-2,90 (1H, m a), 3,73-3,80 (2H, m), 4,78-4,90 (1H, m a), 6,57 (4H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,50-7,59 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,92-7,98 (1H, m), 8,23 (1H, d, J=7,4 Hz); Sal: 2-fumarato
360	86		EP: 375; RMN1: 1,59 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,62 (1H, m), 2,11 (1H, m), 2,54-3,30 (7H, m), 3,76 (3H, s), 4,13 (2H, s), 5,15 (1H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,66 (3H, m), 7,82 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,92-8,04 (2H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,4 Hz); Sal: oxalato
361	87		EP: 375; RMN1: 1,58 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,65 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,54-3,30 (7H, m), 3,76 (3H, s), 4,11 (2H, s), 5,12 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,53-7,66 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,91-8,04 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 7,9 Hz); Sal: oxalato

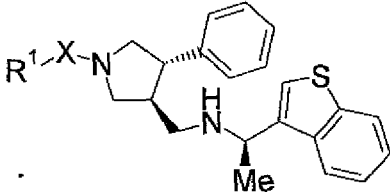
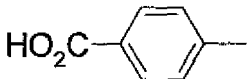
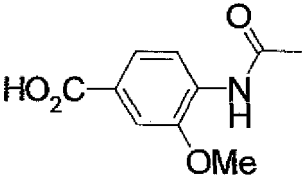
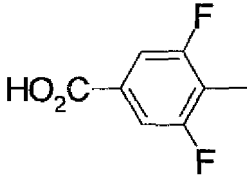
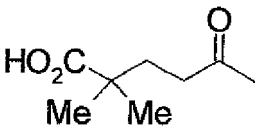
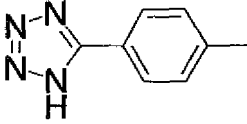
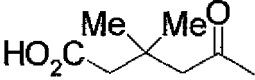
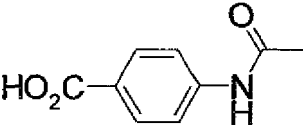
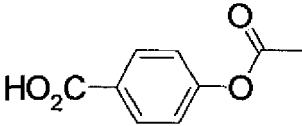
[Tabla 78]

				
EJ	Sin	R ¹	R ⁴	DATOS
88	88	Ph		EP: 325; RMN1: 1,61 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,30-2,60 (2H, m), 2,60-3,20 (3H, m), 3,60-3,76 (1H, m), 3,78-3,79 (3H, m), 3,90-4,01 (1H, m), 4,38 (1H, m), 6,97 (1H, m), 7,08-7,19 (2H, m), 7,27-7,43 (4H, m), 7,52-7,69 (2H, m), 9,30-9,90 (2H, m a); Sal: HCl
89	89	Ph-CH ₂ -		FP: 359; RMN1 (80 °C): 1,71 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,24 (1H, ddd, J = 7,0, 16,6, 23,4 Hz), 2,46-2,56 (1H, m), 2,76-2,92 (2H, m), 2,98-3,13 (2H, m), 3,38 (1H, ddd, J = 7,8, 9,8, 9,8 Hz), 4,26 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,37 (1H, dd, J = 6,1, 14,9 Hz), 5,16-5,30 (1H, a), 7,14-7,20 (2H, m), 7,21-7,34 (3H, m), 7,54-7,64 (3H, m), 7,92-8,06 (3H, m), 8,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,20-9,40 (1H, a), 9,90-10,10 (1H, a); Sal: HCl
90	90			FP: 351; RMN1: 0,90-1,20 (1H, m), 1,20-1,80 (12H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,67-2,90 (2H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,20-3,50 (1H, m), 3,55-3,71 (1H, m), 5,25-5,37 (1H, m), 7,56-7,67 (3H, m), 7,95-8,11 (3H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 9,30-9,50 (1H, a), 9,96-10,12 (1H, a); Sal: HCl

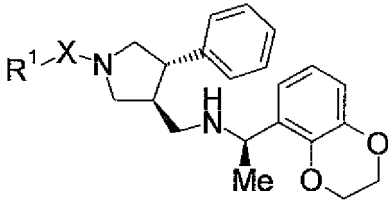
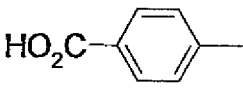
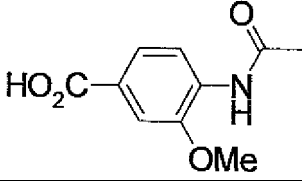
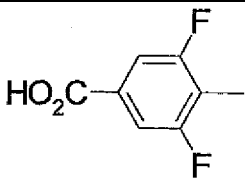
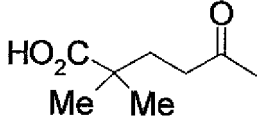
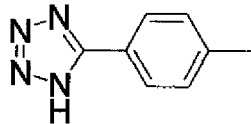
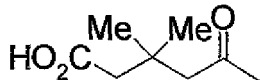
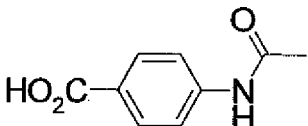
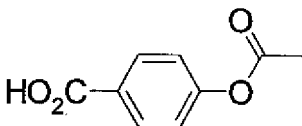
[Tabla 79]

			
No	R ¹ -X-	No	R ¹ -X-
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

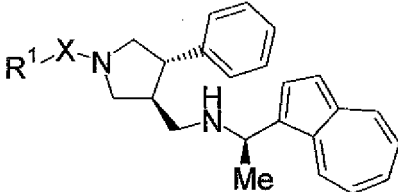
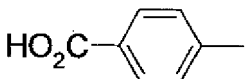
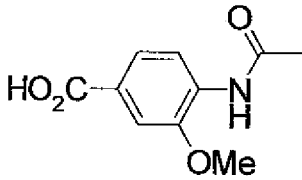
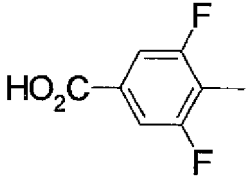
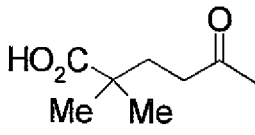
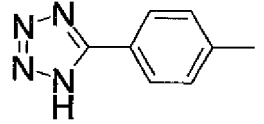
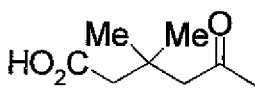
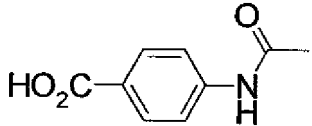
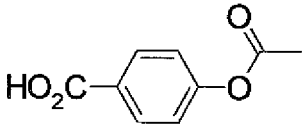
[Tabla 80]

			
No	R¹-X-	No	R¹-X-
9		13	
10		14	
11		15	
12		414	

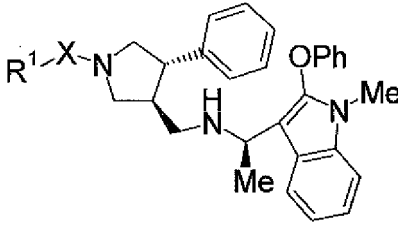
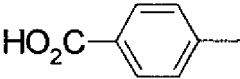
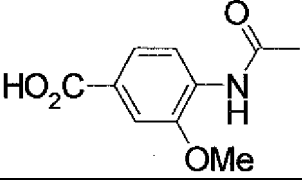
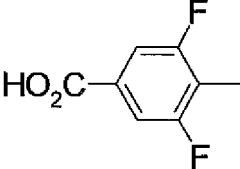
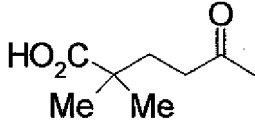
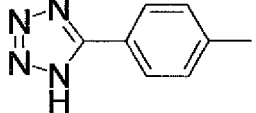
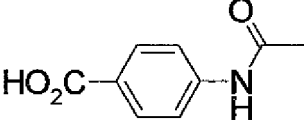
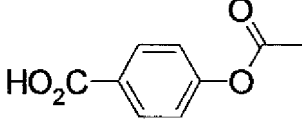
[Tabla 81]

			
No	R¹-X-	No	R¹-X-
16		20	
17		21	
18		22	
19		415	

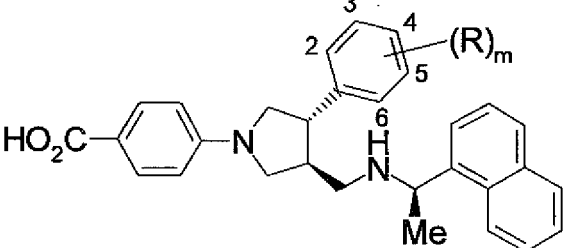
[Tabla 82]

			
No	R¹-X-	No	R¹-X-
23		27	
24		28	
25		29	
26		416	

[Tabla 83]

			
No	R ¹ -X-	No	R ¹ -X-
30		34	
31		35	
32		36	
33		417	

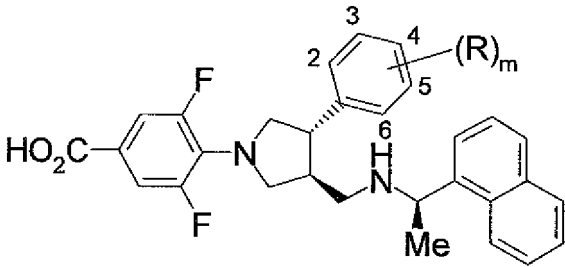
[Tabla 84]

							
No	-(R) _m	No	-(R) _m	No	-(R) _m	No	-(R) _m
37	2-F	47	3-NO ₂	57	4-Me	67	2,6-diF
38	3-F	48	4-NO ₂	58	2-OMe	68	3,4-diF
39	4-F	49	2-CN	59	3-OMe	69	3,5-diF
40	2-Cl	50	3-CN	60	4-OMe	70	3,6-diF
41	3-Cl	51	4-CN	61	2-CF ₃	71	2,3,4-triF
42	4-Cl	52	2-CO ₂ Me	62	3-CF ₃	72	2,3,5-tri
43	2-Br	53	3-CO ₂ Me	63	4-CF ₃	73	2,3,6-triF
44	3-Br	54	4-CO ₂ Me	64	2,3-diF		
45	4-Br	55	2-Me	65	2,4-diF		
46	2-NO ₂	56	3-Me	66	2,5-diF		

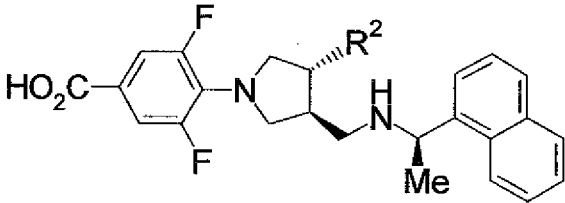
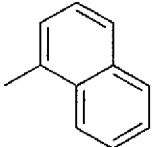
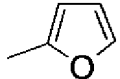
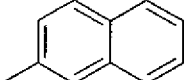
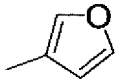
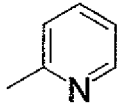
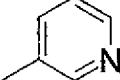
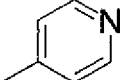
[Tabla 85]

No	R ²	No	R ²	No	R ²
74		81		88	-(CH ₂) ₂ -Ph
75		82		89	-(CH ₂) ₃ -Ph
76		83		90	nBu
77		84		91	iBu
78		85		92	-CH ₂ -CPr
79		86			
80		87	-CH ₂ -Ph		

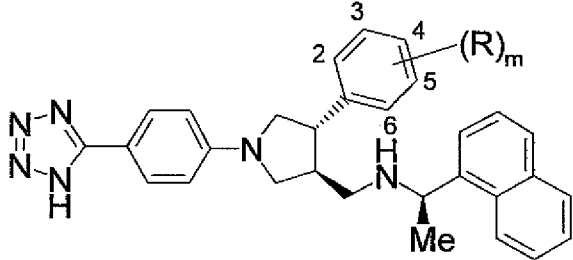
[Tabla 86]

							
No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
93	2-F	101	2-NO ₂	109	4-CO ₂ Me	117	2,4-diF
94	4-F	102	3-NO ₂	110	2-Me	118	2,5-diF
95	2-Cl	103	4-NO ₂	111	4-Me	119	2,6-diF
96	3-Cl	104	2-CN	112	2-OMe	120	3,4-diF
97	4-Cl	105	3-CN	113	3-OMe	121	3,5-diF
98	2-Br	106	4-CN	114	4-OMe	122	3,6-diF
99	3-Br	107	2-CO ₂ Me	115	2-CF ₃		
100	4-Br	108	3-CO ₂ Me	116	4-CF ₃		

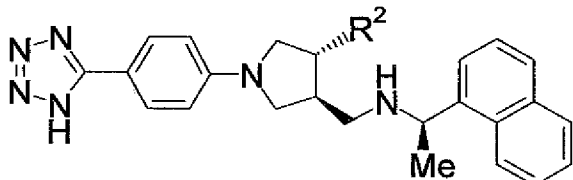
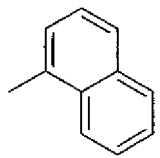
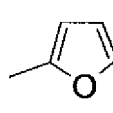
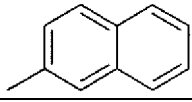
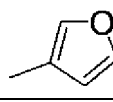
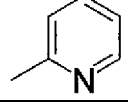
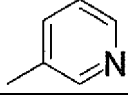
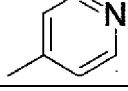
[Tabla 87]

					
No	R2	No	R2	No	R2
123		128		133	nBu
124		129		134	iBu
125		130	-CH ₂ -Ph	135	-CH ₂ -CPr
126		131	-(CH ₂) ₂ -Ph		
127		132	-(CH ₂) ₃ -Ph		

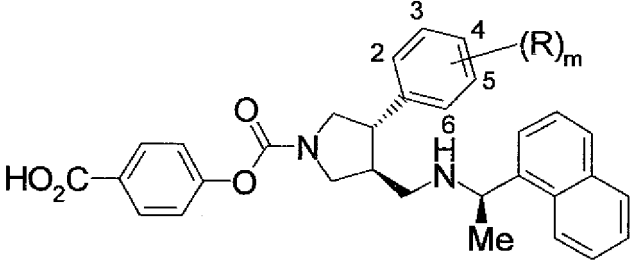
[Tabla 88]

							
No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
136	2-F	145	2-NO ₂	154	2-Me	163	2,3-diF
137	3-F	146	3-NO ₂	155	3-Me	164	2,4-diF
138	4-F	147	4-NO ₂	156	4-Me	165	2,5-diF
139	2-Cl	148	2-CN	157	2-OMe	166	2,6-diF
140	3-Cl	149	3-CN	158	3-OMe	167	3,4-diF
141	4-Cl	150	4-CN	159	4-OMe	168	3,5-diF
142	2-Br ₁	151	2-CO ₂ Me	160	2-CF ₃	169	3,6-diF
143	3-Br ₁	152	3-CO ₂ Me	161	3-CF ₃		
144	4-Br ₁	153	4-CO ₂ Me	162	4-CF ₃		

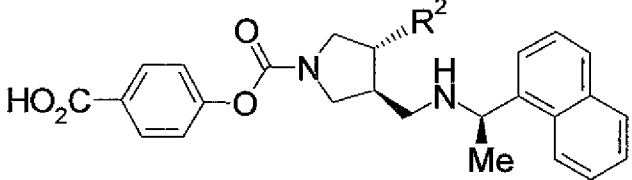
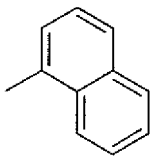
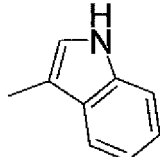
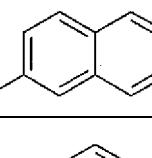
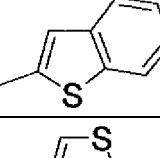
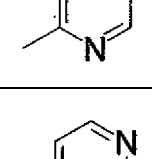
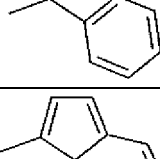
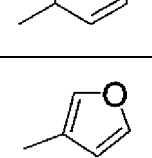
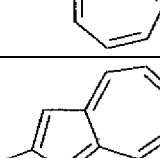
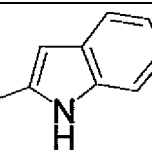
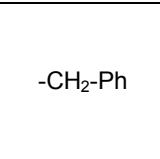
[Tabla 89]

					
No	R ²	No	R ²	No	R ²
170		175		180	nBu
171		176		181	iBu
172		177	-CH ₂ -Ph	182	-CH ₂ -CPr
173		178	-(CH ₂) ₂ -Ph		
174		179	-(CH ₂) ₃ -Ph		

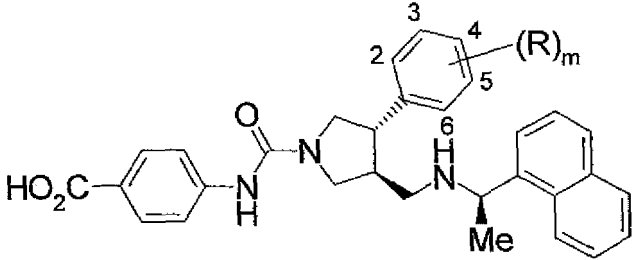
[Tabla 90]

							
No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
183	2-Cl	191	4-NO ₂	199	2-OMe	207	3,5-diF
184	3-Cl	192	2-CN	200	3-OMe	208	3,6-diF
185	4-Cl	193	3-CN	201	4-OMe	209	2,3,4-triF
186	2-Br	194	4-CN	202	2-CF ₃	210	2,3,5-triF
187	3-Br	195	2-CO ₂ Me	203	4-CF ₃	211	2,3,6-triF
188	4-Br	196	3-CO ₂ Me	204	2,5-diF		
189	2-NO ₂	197	4-CO ₂ Me	205	2,6-diF		
190	3-NO ₂	198	4-Me	206	3,4-diF		

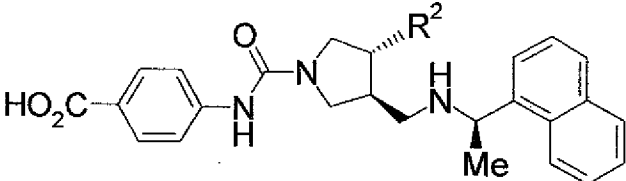
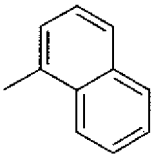
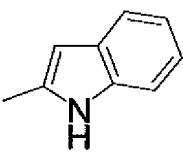
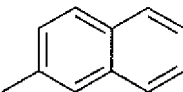
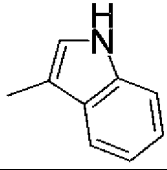
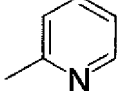
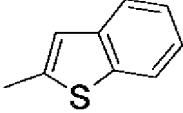
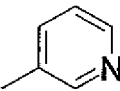
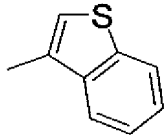
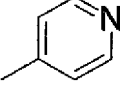
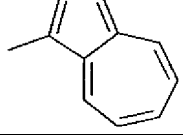
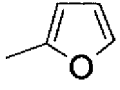
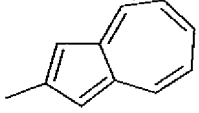
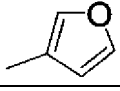
[Tabla 91]

					
No	R ²	No	R ²	No	R ²
212		218		224	-(CH ₂) ₂ -Ph
213		219		225	-(CH ₂) ₃ -Ph
214		220		226	nBu
215		221		227	iBu
216		222		228	-CH ₂ -cPr
217		223	-CH ₂ -Ph		

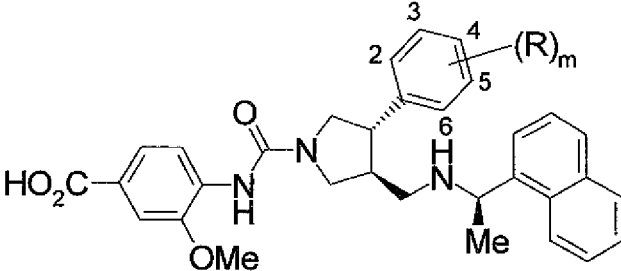
[Tabla 92]

							
No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
229	2-F	239	3-NO ₂	249	4-Me	259	2,6-diF
230	3-F	240	4-NO ₂	250	2-OMe	260	3,4-diF
231	4-F	241	2-CN	251	3-OMe	261	3,5-diF
232	2-Cl	242	3-CN	252	4-OMe	262	3,6-diF
233	3-Cl	243	4-CN	253	2-CF ₃	263	2,3,4-triF
234	4-Cl	244	2-CO ₂ Me	254	3-CF ₃	264	2,3,5-triF
235	2-Br ₁	245	3-CO ₂ M	255	4-CF ₃	265	2,3,6-triF
236	3-Br ₁	246	4-CO ₂ Me	256	2,3-diF		
237	4-Br ₁	247	2-Me	257	2,4-diF		
238	2-NO ₂	248	3-Me	258	2,5-diF		

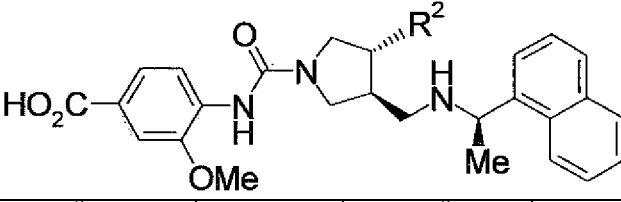
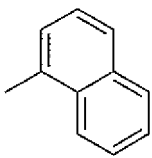
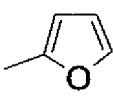
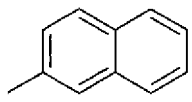
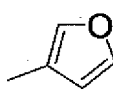
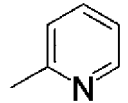
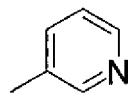
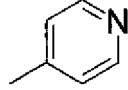
[Tabla 93]

					
No	R ²	No	R ²	No	R ²
266		273		280	-(CH ₂) ₂ -Ph
267		274		281	-(CH ₂) _s -Ph
268		275		282	nBu
269		276		283	iBu
270		277		284	-CH ₂ -cPr
271		278			
272		279	-CH ₂ -Ph		

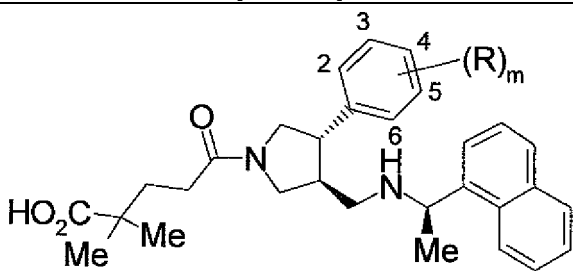
[Tabla 94]

							
No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
285	2-F	293	2-NO ₂	301	4-CO ₂ Me	309	2,4-diF
286	4-F	294	3-NO ₂	302	2-Me	310	2,5-diF
287	2-Cl	295	4-NO ₂	303	4-Me	311	2,6-diF
288	3-Cl	296	2-CN	304	2-OMe	312	3,4-diF
289	4-Cl	297	3-CN	305	3-OMe	313	3,5-diF
290	2-Br,	298	4-CN	306	4-OMe	314	3,6-diF
291	3-Br,	299	2-CO ₂ Me	307	2-CF ₃		
292	4-Br,	300	3-CO ₂ Me	308	4-CF ₃		

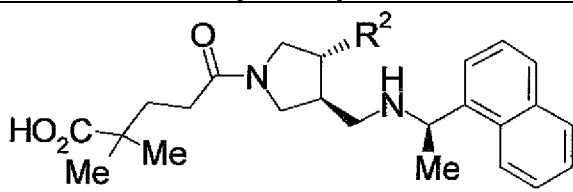
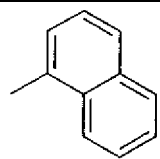
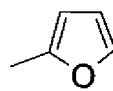
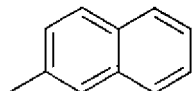
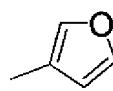
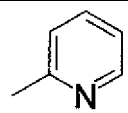
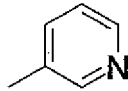
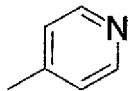
[Tabla 95]

					
No	R ²	No	R ²	No	R ²
315		320		325	nBu
316		321		326	iBu
317		322	-CH ₂ -Ph	327	-CH ₂ -cPr
318		323	-(CH ₂) ₂ -Ph		
319		324	-(CH ₂) ₃ -Ph		

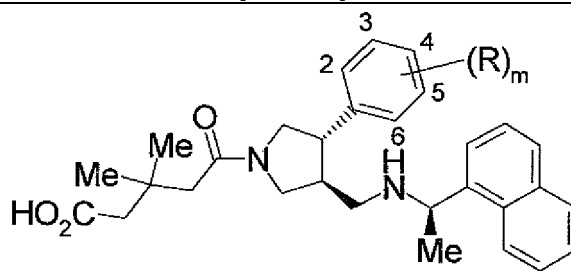
[Tabla 96]

							
No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m	No	-(R)m
328	2-F	336	2-NO ₂	344	4-CO ₂ Me	352	2,4-diF
329	4-F	337	3-NO ₂	345	2-Me	353	2,5-diF
330	2-Cl	338	4-NO ₂	346	4-Me	354	2,6-diF
331	3-Cl	339	2-CN	347	2-OMe	355	3,4-diF
332	4-Cl	340	3-CN	348	3-OMe	356	3,5-diF
333	2-Br,	341	4-CN	349	4-OMe	357	3,6-diF
334	3-Br,	342	2-CO ₂ Me	350	2-CF ₃		
335	4-Br,	343	3-CO ₂ Me	351	4-CF ₃		

[Tabla 97]

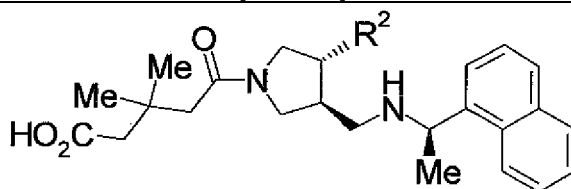
					
No	R ²	No	R ²	No	R ²
358		363		368	nBu
359		364		369	iBu
360		365	-CH ₂ -Ph	370	-CH ₂ -cPr
361		366	-(CH ₂) ₂ -Ph		
362		367	-(CH ₂) ₃ -Ph		

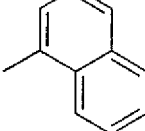
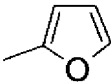
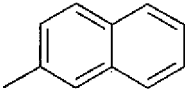
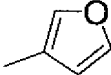
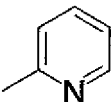
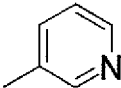
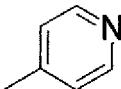
[Tabla 98]



No	-(R) _m	No	-(R) _m	No	-(R) _m	No	-(R) _m
371	2-F	379	2-NO ₂	387	4-CO ₂ Me	395	2,4-diF
372	4-F	380	3-NO ₂	388	2-Me	396	2,5-diF
373	2-Cl	381	4-NO ₂	389	4-Me	397	2,6-diF
374	3-Cl	382	2-CN	390	2-OMe	398	3,4-diF
375	4-Cl	383	3-CN	391	3-OMe	399	3,5-diF
376	2-Br,	384	4-CN	392	4-OMe	400	3,6-diF
377	3-Br,	385	2-CO ₂ Me	393	2-CF ₃		
378	4-Br,	386	3-CO ₂ Me	394	4-CF ₃		

[Tabla 99]



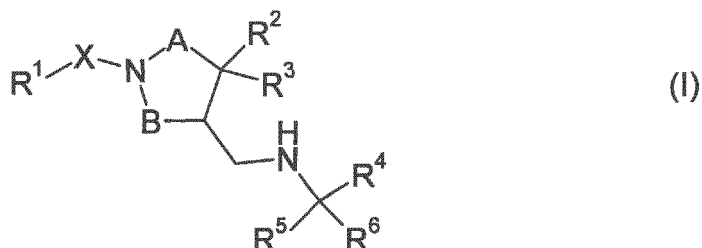
No	R ²	No	R ²	No	R ²
401		406		411	nBu
402		407		412	iBu
403		408	-CH ₂ -Ph	413	-CH ₂ -cPr
404		409	-(CH ₂) ₂ -Ph		
405		410	-(CH ₂) ₃ -Ph		

5 Aplicabilidad industrial

Puesto que los compuestos de la invención tienen una excelente actividad reguladora agonista de CaSR y es también excelente en la selectividad con respecto a la actividad inhibidora de CYP2D6 teniendo una posibilidad de ocasionar interacciones de fármacos, son útiles como agentes terapéuticos en enfermedades donde CaSR está implicado (hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, hipercalcemia y similares).

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirrolidina representado por la fórmula general (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



5 los signos en la fórmula tienen los siguientes significados:

A y B: cada uno independientemente -C(R⁷)(R^{7a})- o -C(O)-,

R⁷ y R^{7a}: cada uno independientemente -H, alquilo C₁₋₆, arilo o -C(O)OR⁰;

R⁰: -H o alquilo C₁₋₆;

10 X: enlace simple, *-C(O)-, *-OC(O)-, *-N(R⁸)C(O)- o *-S(O)_n-, donde * representa unido a R¹;

R⁸: -H o alquilo C₁₋₆,

n: 0, 1 o 2,

R¹: -H, o alquilo C₁₋₁₂, alqueno C₂₋₆, arilo, grupo heterociclo o cicloalquilo,

15 donde alquilo C₁₋₁₂ y alqueno C₂₋₆ se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo G o grupo G^a siguientes;

donde el grupo arilo y heterociclo se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo P siguiente;

donde el grupo cicloalquilo se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo Q siguiente;

20 grupo P: halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, -C(OH)(haloalquilo C₁₋₆)₂, alqueno C₁₋₆ - C(O)OR⁰, alqueno C₂₋₆-C(O)OR⁰, alqueno C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, alqueno-O-C₁₋₆ - C(O)OR⁰, alqueno-C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -OR⁰, -O-halógeno alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -NR⁰-C(O)R⁰, -C(O)R⁰, -C(O)OR⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)NR⁰-C₁₋₆ alqueno-C(O)OR⁰, -C(O)NR⁰-C₁₋₆ alqueno-C(O)N(R⁰)₂, -C(O)NR⁰-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, arilo, alquilo-C₁₋₆-arilo, -O-arilo, -S(O)₂NH₂, -S(O)_n-arilo y grupo heterociclo, donde el grupo arilo y el grupo heterociclo se puede sustituir respectivamente con un grupo seleccionado entre el grupo P^a siguiente;

25 grupo P^a: halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halógeno alquilo C₁₋₆, oxo, -C(O)OR⁰ y -C(O)N(R⁰)₂;

grupo Q: alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halógeno alquilo C₁₋₆, oxo, -C(O)OR⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -N(R⁰)₂, -NR⁰-C(O)R⁰, -NR⁰-alqueno C₁₋₆-C(O)OR⁰, -NR⁰-C₁₋₆ alqueno-C(O)N(R⁰)₂, grupo arilo y heterociclo, donde el grupo arilo y el grupo heterociclo se puede sustituir respectivamente con un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado;

30 grupo G: halógeno, oxo, -OR⁰, -O-halógeno alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -NR⁰-C(O)R⁰, -C(O)OR⁰, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁸)-alqueno C₁₋₆-C(O)OR⁰, -C(O)NR⁰-alqueno C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, cicloalquilo, grupo arilo y heterociclo, donde el grupo cicloalquilo se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo Q y el grupo arilo y el grupo heterociclo puede estar respectivamente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo P; grupo G^a: -O-arilo, -S(O)_n-arilo, -C(O)-arilo, -NR⁰-C(O)-arilo, -C(O)NR⁰-arilo, -C(O)NR⁰-(alqueno C₁₋₆ que se puede sustituir con -C(O)OR⁰)-arilo, y un grupo -C(O)NR⁰-heterociclo, donde el grupo arilo y el grupo heterociclo se puede sustituir respectivamente con un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado;

35 R² y R³: cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, -OC(O)-R⁰, cicloalquilo, alquilo C₁₋₆ cicloalquilo, arilo, alquilo-C₁₋₆-arilo, grupo heterociclo o grupo alquilo C₁₋₆-heterociclo, donde el grupo arilo y heterociclo en R² y R³ se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado, respectivamente, o R² y R³ combinados pueden formar un anillo de cicloalquilo o un heterociclo, que se puede sustituir respectivamente con un grupo seleccionado entre el grupo P^a anteriormente mencionado, junto con los átomos de carbono a los que están unidos; R⁴: un grupo arilo o heterociclo, que pueden estar sustituidos respectivamente con un grupo seleccionado entre halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, halógeno alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halógeno alquilo C₁₋₆, oxo, -C(O)OR⁰, -C(O)N(R⁰)₂ u O-arilo;

40 R⁵: alquilo C₁₋₆ o halógeno de alquilo C₁₋₆; y

R⁶: -H, alquilo C₁₋₆ o halógeno de alquilo C₁₋₆,

con la condición de que cuando R⁴ es fenilo no sustituido, al menos uno de R² y R³ no es H,

donde cicloalquilo significa cicloalquilo C₃₋₁₂,

45 arilo significa un arilo monocíclico a tricíclico C₆₋₁₄, y un heterociclo significa un heterociclo saturado, insaturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4 a 8 miembros, un heterociclo bicíclico de 8 a 14 miembros o un heterociclo tricíclico de 11 a 20 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N.

2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la reivindicación 1, donde

A y B son -CH₂-,

55 R¹-X- es HO₂C- alqueno C₁₋₆- OC(O)-; HO₂C- alqueno C₁₋₆- C(O)-; (cicloalquilo sustituido con -CO₂H)-OC(O)-; (cicloalquilo sustituido con -CO₂H)-C(O)-; fenilo que está sustituido con -CO₂H y se puede sustituir con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, halógeno de alquilo C₁₋₆ y -O-alquilo C₁₋₆; (fenilo que está

sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}$ y se puede sustituir adicionalmente con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, halógeno de alquilo C_{1-6} y $-\text{O}-$ alquilo C_{1-6} $-\text{OC}(\text{O})-$; o (fenilo que está sustituido con $-\text{CO}_2\text{H}$ y se puede sustituir adicionalmente con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, halógeno de alquilo C_{1-6} y $-\text{O}-$ alquilo C_{1-6} $-\text{NHC}(\text{O})-$, R^2 es fenilo que se puede sustituir con un grupo seleccionado entre la clase que consiste

5 en halógeno, alquilo C_{1-6} o halógeno de alquilo C_{1-6} ,

R^3 es $-\text{H}$,

R^4 es arilo que se puede sustituir con $-\text{O}-$ alquilo C_{1-6} , y

R^5 es metilo.

10 3. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,
Ácido

15 3-(((5-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)-2-furil)tiofeno-2-carboxílico,

Ácido 6-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il]-6-oxohexanoico,

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)benzoico,

Ácido 3,3-dimetil-5-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico,

20 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)benzoico,

Ácido 2,2-dimetil-5-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]-5-oxopentanoico,

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-1-il)-
carbonil)oxi)benzoico,

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(3-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,

25 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(3-metilfenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,

Ácido 3,5- difluoro-4-[(3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il]benzoico,

Ácido 3-metoxi-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)- benzoico,

Ácido 4-(((3S,4S)-3-([1-(1-benzotien-3-il)etil]amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico,

Ácido 5-(((3S,4S)-3-(3-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il]-2,2-dimetil-5-oxo- pentanoico,

30 Ácido

3-metoxi-4-(((3S,4S)-3-(3-metilfenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)amino)benzoico,

Ácido 3,5-difluoro-4-[(3S,4S)-3-(3-metilfenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il]- benzoico,

(1R)-1-(1-naftil)-N-(((3S,4S)-4-fenil-1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]pirrolidin-3-il)metil)etanamina,

35 Ácido 3-metil-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)- benzoico,

Ácido 3-cloro-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)benzoico,

Ácido 3- fluoro-4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)amino)benzoico,

Ácido

5-(((3S,4S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanoico,

y

40 Ácido 4-(((3S,4S)-3-(2,3-difluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il]-3,5- difluorobenzoico.

4. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la reivindicación 1, que es

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)-4-fenilpirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico.

45

5. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en la reivindicación 1, que es

Ácido 4-(((3S,4S)-3-(3-fluorofenil)-4-(((1R)-1-(1-naftil)etil)amino)metil)pirrolidin-1-il)carbonil)oxi)benzoico.

50 6. Composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento.

55

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo, la osteodistrofia renal o la hipercalcemia.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo.

60

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la osteodistrofia renal.

65 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de la hipercalcemia.