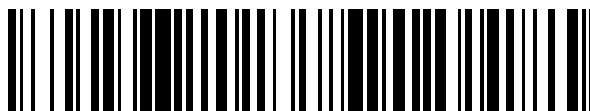


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 111**

51 Int. Cl.:

C07D 205/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2005 E 05743307 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1757582**

54 Título: **Arilalquilaminas y procedimiento para la producción de las mismas**

30 Prioridad:

28.05.2004 JP 2004158467

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

24.02.2016

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-10, Dosho-machi 3-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**MIYAZAKI, HIROSHI;
TSUBAKIMOTO, JUNKO;
YASUDA, KOSUKE;
TAKAMURO, IWAO;
SAKURAI, OSAMU;
YANAGIDA, TETSUYA y
HISADA, YUTAKA**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 561 111 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

Arilalquilaminas y procedimiento para la producción de las mismas

5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de arilalquilamina que tiene efecto activador sobre el receptor sensor de calcio (CaSR) y es útil como medicamento, y a un procedimiento para preparar el mismo.

10 [Antecedentes de la técnica]

La hormona paratiroidea (PTH) es una hormona que tiene una función fisiológica que induce la absorción ósea para aumentar el calcio (Ca) en sangre, y tiene una función de mantenimiento de la homeostasis de Ca en sangre. Cuando la hipersecreción de PTH se continúa de forma crónica, la liberación de Ca del hueso es continua, por lo que la concentración de Ca en sangre aumenta y se producen anomalías metabólicas. Así, la secreción y síntesis de PTH están estrictamente reguladas por la transmisión de señales a través del receptor sensor de Ca (CaSR) que detecta la concentración de ion calcio extracelular (Ca²⁺).

El receptor sensor de Ca (CaSR) es uno de los receptores acoplados a proteína G, y es expresado sobre la superficie de células paratiroides, etc. Cuando un compuesto (agonista) que activa el receptor se une al receptor, se ha sabido que la concentración de Ca²⁺ en células aumenta, y se suprime la secreción de PTH de las células de la glándula paratiroides.

[Literatura no de patente 1] Brown et al., Nature, 366:575-580, 1993;

[Literatura no de patente 2] Nemeth et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95:4040-4045, 1998);

[Literatura no de patente 3] Brown, Annu. Rev. Nutr., 20:507-533, 2000;

[Literatura no de patente 4] Chattopadhyay, The International Journal de Biochemistry & Cell Biology, 32:789-804, 2000; y

[Literatura no de patente 5] Coburn et al., Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 9:123-132, 2000).

Un compuesto que tiene un efecto activador sobre CaSR (agonista de CaSR), es decir, un compuesto que actúa de forma selectiva sobre CaSR para emular o potenciar la acción de Ca²⁺ también se denomina calcimimético. Por otro lado, un compuesto que tiene un efecto antagonista sobre CaSR (antagonista de CaSR), es decir, un compuesto que suprime o inhibe la acción de Ca²⁺ también se denomina calcilítico.

Con respecto al agonista de CaSR (calcimiméticos) o antagonista de CaSR (calcilíticos), se han elaborado los siguientes informes. Por ejemplo, en los documentos WO93/04373, WO94/18959, WO95/11221, WO96/12697, WO97/41090, WO98/01417, WO00/21910, WO01/34562, WO02/12181, WO01/90069, WO03/99814 y WO03/99776, se han divulgado derivados de amina que tienen un efecto activador o efecto antagonista sobre CaSR. Se ha informado también que cabe esperar que un compuesto que tiene un efecto activador sobre CaSR muestre un efecto de mejora del hiperparatiroidismo mediante la reducción de la concentración en sangre de PTH.

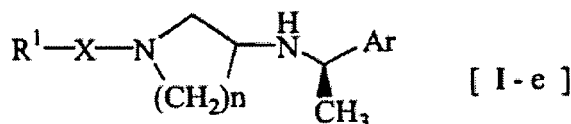
La presente invención es para proporcionar un nuevo compuesto de arilalquilamina que tiene un excelente efecto activador del receptor sensor de Ca (CaSR) y un procedimiento para preparar el mismo.

50 [Divulgación de la invención]

[Problema a resolver por la invención]

Para resolver los problemas, los autores de la presente invención han llevado a cabo extensos estudios y como resultado, han encontrado un compuesto de arilalquilamina que tiene un excelente efecto activador de CaSR por lo que se ha llevado a cabo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de arilalquilamina representado por la fórmula [I]:



60 [Los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados.

Ar: representa arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido, donde los sustituyentes en Ar están seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alquil C₁₋₆)tio;

5 y donde están condensados la porción cíclica del heteroarilo es un anillo heterocíclico bicíclico en el que el anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos y el anillo benceno;

R¹: representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrocarbonado cíclico no sustituido o sustituido y grupo heterocíclico no sustituido o sustituido;

10 donde los sustituyentes son halógeno, ciano, nitro, grupo oxo, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxi, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxi), amino no sustituido o sustituido (que puede estar
15 mono o disustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, y halo-alquilo C₁₋₆), grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido (tetrazol, piridazinilo, o grupo cíclico del mismo parcialmente saturado) (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxi, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y acilo), fenilo no sustituido o sustituido (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxi, alquilo C₁₋₆, halo-
20 alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y acilo), acilo donde la porción de anillo del grupo representado por R¹ es la siguiente (i), (ii) o (iii):

(i) grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico seleccionado de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y grupo parcial o totalmente saturado de los mismos;

25 (ii) grupo heterocíclico monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, piradinilo, piridazinilo, piranilo, perhidroazepinilo, perhidrotiazepinilo, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s); o

30 (iii) grupo heterocíclico bicíclico seleccionado de indolinilo, isoindolinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, benzofurilo, tienopiridilo, tiazolopiridilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, ciclopentapirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, benzotiazinano, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s).

n: es un número entero de 1 a 3;

X: representa una sección de unión sencilla, -CH₂-, -CO-,

40 -(CH₂)_m-CO-,

-CH(R²)-CO-,

45 -(CH₂)_p-Y-(C(R³)(R⁴))_q-CO-,

-NH-CO- o -N(R⁵)-CO-;

50 en las definiciones respectivas mencionadas antes de la X, la sección de unión descrita en el extremo izquierdo representa un enlace con R¹;

m es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 0 a 2;

55 q es un número entero de 0 a 2;

Y: representa -O- o -SO₂-;

60 R²: representa fenilo o alquilo C₁₋₆;

R³, R⁴: representan cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

65 R⁵: representa alquilo C₁₋₆;

con la condición de que la porción de anillo del grupo representado por R¹ no es naftilidina ni un grupo parcialmente

saturado de la misma, y, cuando X es -CH₂- o -CO-, R¹ no es naftilo.]

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

5 y con la condición de que cuando X es -CH₂- y Ar es fenilo, la porción de anillo del grupo representado por R¹ no es fenilo.

Además, se refiere a una composición farmacéutica que contiene el compuesto de arilalquilamina mencionado antes representado por la fórmula [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente eficaz.

10 Además, se refiere al compuesto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento. Además, se refiere al compuesto [I-e] mencionado antes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un procedimiento de preparación del mismo.

15 [Medios para resolver los problemas]

En el compuesto objeto [I-e] de la presente invención, pueden estar presentes varios isómeros ópticos (por ejemplo, entre el compuesto [I-e], cuando n es 2 o 3, existe un isómero óptico en el que el átomo de carbono en la posición 3 de la parte de estructura cíclica que contiene nitrógeno es un centro asimétrico). La presente invención incluye cualquiera de estos isómeros, y también incluye una mezcla de los mismos.

20 En la presente invención, como el grupo alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)tio, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, alcoxi C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)amino, pueden citarse los lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono, y en particular pueden citarse aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono.

25 Además, como el alcanilo C₂₋₇ o el (alcanilo C₂₋₇)amino, pueden citarse aquellos que tienen 2 a 7 átomos de carbono, en particular pueden citarse aquellos que tienen 2 a 5 átomos de carbono. Como el en particular alcanilo C₂₋₇, está incluido o bien alquil C₂₋₇-CO- o cicloalquil C₂₋₇-CO-.

30 Como el cicloalquilo C₃₋₈ o el cicloalqueno C₃₋₈, pueden citarse aquellos que tienen 3 a 8 átomos de carbono, en particular aquellos que tienen 3 a 6 átomos de carbono.

35 Como el alqueno C₁₋₆, lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, pueden citarse en particular aquellos que tienen 1 a 4 átomos de carbono.

Como el alqueno C₂₋₇ o el alqueno C₂₋₇, pueden citarse aquellos que tienen 2 a 7 átomos de carbono, en particular aquellos que tienen 2 a 5 átomos de carbono.

40 Por otro lado, como el átomo de halógeno, pueden citarse flúor, cloro, bromo o yodo.

Además, como el grupo amino no sustituido o sustituido, están incluidos amino cíclico (1-pirrolidinilo, 1-piperidilo, 1-piperazinilo, 4-morfolinilo, etc.).

45 En el compuesto objeto [I-e] de la presente invención, como la porción arilo del "arilo no sustituido o sustituido" representado por Ar, puede citarse arilo monocíclico o bicíclico. Más específicamente, por ejemplo, pueden citarse fenilo, naftilo, etc.

50 Como la porción heteroarilo del "heteroarilo no sustituido o sustituido" representado por Ar, puede citarse grupo heterocíclico bicíclico que comprende un heteroanillo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos (seleccionados de átomo de oxígeno, átomo de azufre y átomo de nitrógeno) y un anillo benceno que está condensado.

Más específicamente, por ejemplo, puede citarse benzotienilo, etc.

55 Como sustituyente(s) del "arilo no sustituido o sustituido" o del "heteroarilo no sustituido o sustituido" representado por Ar, pueden citarse halógeno (F, Cl, Br, etc.), hidroxilo, ciano, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)tio, etc.

60 Entre estos, son preferibles grupo alcoxi C₁₋₆ (metoxi, etoxi, etc.), alquilo C₁₋₆ (metilo, etc.), etc.

65 Como la porción de grupo hidrocarbonado cíclico del "grupo hidrocarbonado cíclico no sustituido o sustituido" representado por R¹, pueden citarse, por ejemplo, grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico que tiene 3 a 11 átomos de carbono, que puede ser parcialmente o totalmente saturado.

Más específicamente, puede citarse, por ejemplo, grupo hidrocarbonado monocíclico que tiene 3 a 7 átomos de carbono tal como fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, etc., y grupo hidrocarbonado bicíclico que

tiene 9 a 11 átomos de carbono tal como indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, etc.

Entre estos grupos hidrocarbonados cíclicos, se prefiere grupo hidrocarbonado monocíclico tal como fenilo, ciclohexilo, etc., y un grupo hidrocarbonado bicíclico tal como indanilo, indenilo, etc.

5 Entre estos, el grupo hidrocarbonado monocíclico es más preferido, y son particularmente preferidos fenilo y ciclopropilo, etc.

10 Como la porción del grupo heterocíclico del “grupo heterocíclico no sustituido o sustituido” representado por R¹, puede citarse heteroanillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre.

15 Como los monocíclicos, puede citarse heteroanillo que comprende anillo saturado o insaturado de 5 a 7 miembros, y que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, etc.

Además, como los bicíclicos, pueden citarse heteroanillo que comprende dos anillos saturados o insaturados de 5 a 7 miembros que están condensados, y que contienen 1 a 6 heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre, etc.

20 Como los monocíclicos, más específicamente, puede citarse, por ejemplo, grupo monocíclico tal como pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, piradinilo, piridazinilo, piranilo, perhidroazepinilo, perhidrotiazepinilo, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y grupo cíclico en el que el heteroátomo (N o S) de los anteriores está(n) oxidado(s) (piridil-N-óxido, etc.), etc.

Entre estos, se prefieren pirrolilo, tienilo, tiazolilo, piperazinilo, piridilo, pirimidinilo, piradinilo, piridazinilo, etc.

30 Además, como los bicíclicos, pueden citarse, por ejemplo, grupo bicíclico tal como indolinilo, isoindolinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, benzofurilo, tienopiridilo, tiazolopiridilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, ciclopentapirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, benzotiazinanilo, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y grupo cíclico en el que un heteroátomo (N o S) de los anteriores está(n) oxidado(s), etc.

35 Entre estos, se prefieren indolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotienilo, quinolilo, ftalazinilo, benzotiazinanilo, etc.

40 Como el grupo heterocíclico del “grupo heterocíclico no sustituido o sustituido” representado por R¹, entre los monocíclicos y bicíclicos mencionados antes, los monocíclicos son más preferidos.

45 Como sustituyente(s) del “grupo hidrocarbonado cíclico no sustituido o sustituido” o el “grupo heterocíclico no sustituido o sustituido” representado por R¹, por ejemplo, pueden citarse aquellos del siguiente Grupo sustituyente Q1.

<Grupo sustituyente Q1>

·halógeno (Cl, F, Br, I, etc.)

·ciano

·nitro

50 ·grupo oxo

·hidroxi

·carboxi

·alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxi, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆, etc.)

55 ·alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido

(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxi, etc.)

·amino no sustituido o sustituido

(que puede estar mono o disustituido con el grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, etc.)

60 ·grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido (tetrazol, piridazinilo, o grupo cíclico del mismo parcialmente saturado, etc.)

(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxi, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y acilo, etc.)

·fenilo no sustituido o sustituido

65 (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxi, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y acilo, etc.)

- acilo
[por ejemplo, alcanoil C₂₋₇ no sustituido o sustituido
(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxil, etc.);
- 5 cicloalquilcarbonilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido
(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxil, etc.);
- 10 (alquil C₁₋₆)sulfonilo no sustituido o sustituido
(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxil, etc.);
- 15 carbonilo esterificado (alcoxicarbonilo C₁₋₆ que puede estar no sustituido o sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxil, etc.; carbonilo sustituido con un grupo de ácido D-glucurónico en el que se ha eliminado un átomo de hidrógeno en hidroxil de su posición 2, etc.);
- 20 grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros alifático no sustituido o sustituido-CO- (pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinocarbonilo, etc.)
(que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno; ciano; oxo; hidroxil; carboxi; alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con halógeno, hidroxil, carboxi, alcoxi C₁₋₆ o halo-alcoxi C₁₋₆, etc.; carbamoilo; (alquil C₁₋₆) sulfonilo; y (alquil C₁₋₆)sulfonilamino);
- 25 carbamoilo no sustituido o sustituido
(que puede estar mono o disustituido con grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes Grupo sustituyente Q2); y;
- aminosulfonilo no sustituido o sustituido
(que puede estar mono o disustituido con grupo(s) seleccionado(s) de los siguientes Grupo sustituyente Q2); etc.]
- 30 <Grupo sustituyente Q2>
- 35 alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido [que puede estar no sustituido o sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno; hidroxil; carboxi; arilo (fenilo, etc.); cicloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆; mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino; alcanoil (C₂₋₇)amino; grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno (pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, etc.) que puede estar sustituido con oxo, etc.; y un acilo (alcanoilo C₂₋₇, alcoxicarbonilo C₂₋₇, carbamoilo, morfolinocarbonilo, etc.); etc.];
- 40 cicloalquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido
(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₆; y grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno (pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, etc.) que puede estar sustituido con oxo, etc.; etc.);
- 45 grupo heterocíclico alifático de 5 a 6 miembros que contiene nitrógeno no sustituido o sustituido (piperidinilo, etc.) [que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de alquilo C₁₋₆ y acilo (alcanoilo C₂₋₇, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, mono o di-(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, mono o di-(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, etc.), etc.]; y tetrahidropiranilo.
- 50 Cuando R¹ es fenilo no sustituido o sustituido, el sustituyente(s) puede ser deseablemente carboxi, halógeno (F, Cl, etc.), alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido (carboxi-alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, etc.), alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido (halo-alcoxi C₁₋₆, etc.), acilo (alquil C₁₋₆)sulfonilo, carbamoilo, hidroxil-(alquil C₁₋₆)carbamoilo, (alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, mono- o di-(alquil C₁₋₆)amino-(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, etc.), o grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido (tetrazol o grupo parcialmente saturado del mismo, etc.), etc.
- 55 Como el "alquilo C₁₋₆" representado por R², se prefiere metilo o etilo.
- Como el "alquilo C₁₋₆" representado por R³ y R⁴, se prefiere metilo o etilo.
- Como el "alquilo C₁₋₆" representado por R⁵, se prefiere metilo o etilo.
- 60 Grupos de compuestos más preferidos son aquellos en los que X es una sección de unión sencilla, -CO- o -(CH₂)_m-CO- Compuestos más preferidos son aquellos en los que n es 1 o 2, y X es una sección de unión sencilla, -CO- o -(CH₂)_m-CO-.
- 65 O también, pueden citarse grupos de compuestos en los que n es 2, y X es una sección de unión sencilla. Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que Ar es arilo no sustituido o sustituido.

Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que Ar es fenilo sustituido o naftilo sustituido.

5 Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que Ar es un grupo sustituido con grupo(s) seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alquil C₁₋₆)tio.

10 Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que Ar es un grupo opcionalmente sustituido con grupo(s) seleccionados de alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

15 Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que la porción de anillo del grupo representado por R¹ es grupo hidrocarbonado cíclico, o grupo heterocíclico monocíclico.

Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que la porción de grupo cíclica del grupo representado por R¹ es la siguiente (i), (ii) o (iii).

20 (i) grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico que tiene 3 a 11 átomos de carbono, que puede ser parcial o totalmente saturado;

25 (ii) un grupo heterocíclico monocíclico, cuyo heteroanillo comprende un anillo de 5 a 7 miembros saturado o insaturado, y contiene 1 a 4 heteroátomo(s) seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre; o

30 (iii) grupo heterocíclico bicíclico, cuyo heteroanillo comprende dos anillos 5 a 7 miembros saturados o insaturados que están condensados y contienen 1 a 6 heteroátomo(s) seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre.

Además, en uno cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, pueden citarse grupos de compuestos en los que la porción de grupo cíclico del grupo representado por R¹ es la siguiente (i), (ii) o (iii).

35 (i) grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico seleccionado de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y grupo parcial o totalmente saturado de los mismos;

40 (ii) grupo heterocíclico monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, piradinilo, piridazinilo, piranilo, perhidroazepinilo, perhidrotiazepinilo, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s); o

45 (iii) grupo heterocíclico bicíclico seleccionado de indolinilo, isoindolinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, benzofurilo, tienopiridilo, tiazolopiridilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, ciclopentapirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, benzotiazinano, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s).

50 El compuesto [I-e] de la presente invención puede estar en una forma libre, o en una forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

55 Como la sal farmacéuticamente aceptable pueden citarse, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato o bromhidrato, etc., sales de ácidos orgánicos tales como acetato, fumarato, oxalato, citrato, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato o maleato, etc. Además, cuando el compuesto tiene un sustituyente tal como grupo carboxilo, etc., puede citarse una sal con una base (por ejemplo, sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio, etc., o sal de metal alcalinotérreo, tal como sal de calcio, etc.).

60 El compuesto [I-e] o una sal del mismo de la presente invención incluye cualquiera de sus sales o aductos intramoleculares, o su solvato o hidrato, etc.

El compuesto objeto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención tiene un excelente efecto activador de CaSR.

65 La composición farmacéutica que contiene el compuesto objeto de la presente invención como un ingrediente eficaz

es útil como un ingrediente eficaz de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cuya condición se espera que mejore mediante la activación de CaSR y/o supresión de producción de PTH (y/o reducción del nivel en sangre de PTH a través de la misma) [por ejemplo, hiperparatiroidismo (hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario y hiperparatiroidismo ectópico, etc.), etc.].

5 El compuesto objeto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención tiene un excelente efecto activador sobre CaSR. Además, también tiene alta selectividad sobre CaSR.

10 Por otro lado, el compuesto objeto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención muestra diversos tipos de efectos farmacológicos a través de su efecto activador sobre CaSR, en el que se suprime la producción de PTH, se reduce el nivel en sangre de PTH en un ser vivo, etc. Por consiguiente, la composición farmacéutica que contiene el compuesto objeto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención como un ingrediente eficaz puede usarse para activar CaSR.

15 Además, la composición farmacéutica puede usarse para suprimir la producción de PTH. Además, puede usarse para reducir el nivel de PTH en sangre en un ser vivo. Además, la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cuya condición se espera que mejore por activación de CaSR y/o supresión de la producción de PTH (y/o reducción del nivel en sangre de PTH a través de la misma).

20 Los compuestos que tienen un efecto activador sobre CaSR son conocidos por mostrar un efecto de mejora del hiperparatiroidismo mediante la reducción de la concentración de PTH en sangre como se muestra, por ejemplo, en los documentos WO93/04373, WO94/18959, WO95/11221, WO96/12697, WO97/41090, WO98/01417, WO03/99814 y WO03/99776.

25 Por consiguiente, la composición farmacéutica que contiene como un ingrediente eficaz el compuesto objeto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede usarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades cuya condición se espera que mejore por activación de CaSR y/o supresión de la producción de PTH (y/o reducción del nivel en sangre de PTH a través de la misma), es decir, hiperparatiroidismo (hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario y hiperparatiroidismo ectópico, etc.), y similares.

30 Un uso para la preparación de la composición farmacéutica que contiene como un ingrediente eficaz el compuesto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se aplica a los objetos mencionados antes, y está incluido en la presente invención.

35 Pueden confirmarse efectos farmacológicos tales como efecto activador sobre CaSR y efecto supresor sobre la producción de PTH, etc. de los compuestos de la presente invención por los procedimientos conocidos (documentos WO97/37967, WO93/04373, WO94/18959, WO97/41090, Nemeth et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA, 95:4040-4045, 1998; Racke and Nemeth, J. Physiol., 468: 163-176, 1993; y Nemeth et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 308:627-635, 2004), o un procedimiento equivalente de los mismos.

40 Además, para probar el efecto supresor sobre la producción de PTH, por ejemplo, puede usarse adecuadamente un procedimiento en el que se ensaya un efecto de un compuesto de prueba usando células paratiroides de ratas.

45 Este procedimiento contiene las siguientes etapas.

(i) Se prepara un cultivo primario de células paratiroides de rata
(Las células paratiroides se recogen de ratas y se someten a cultivo primario.)

50 (ii) Se incuban las células de (i) bajo condiciones de baja concentración de calcio [por ejemplo, en un medio con una concentración de Ca de aproximadamente 1,5 mM o inferior (preferiblemente 1,15 mM o inferior), etc.], en presencia de diversas concentraciones de una sustancia de prueba (o en presencia o ausencia de la sustancia de prueba).

(iii) Se compara el nivel de producción de PTH en presencia de diversas concentraciones de la sustancia de prueba.
(o se compara el nivel de producción de PTH en presencia y ausencia de la sustancia de prueba.)

55 (iv) De los resultados de (iii), se determina la potencia de un efecto (efecto supresor o efecto fortalecedor) de la sustancia de prueba sobre la producción de PTH, en presencia o ausencia del efecto de la misma.

60 Con más detalle, puede llevarse a cabo de la misma forma que se ha citado en el siguiente Ejemplo experimental 2.

De acuerdo con el presente procedimiento, la preparación de células es fácil comparada con el procedimiento convencional que usa células paratiroides de animales grandes (bovinos, etc.). Además, puede observarse cambio en la producción de PTH con incubación durante un período de tiempo adecuado, de modo que puede llevarse a cabo la prueba de forma estable y eficaz. Por otro lado, esto permite una prueba para un mayor número de sustancias de prueba.

Por otro lado, resulta ventajoso seleccionar una sustancia que muestra un potente efecto en un ser vivo usando células de un animal (rata) que es el mismo que el modelo de enfermedad empleado habitualmente en una prueba *in vivo*.

5 El efecto reductor del nivel de PTH en un ser vivo puede detectarse por prueba *in vivo* usando un modelo animal conocido (modelo de enfermedad de hiperparatiroidismo, etc.).

10 Como tal modelo animal, puede aplicarse, por ejemplo, modelo de adenina de rata, modelo de rata de nefrectomía 5/6, etc., de forma más específica, por ejemplo, puede aplicarse el procedimiento descrito en los Ejemplos experimentales 3 y 4 siguientes citados.

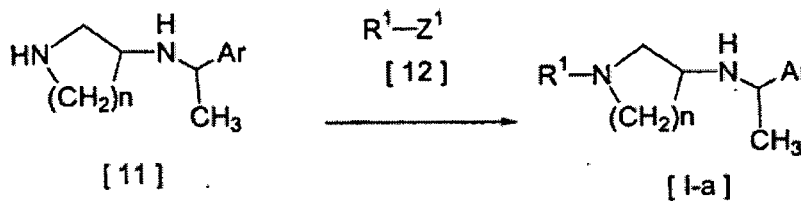
15 Cuando el compuesto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención se usa como un ingrediente eficaz para uso médico, este puede usarse con un vehículo inerte adecuado para cada procedimiento de administración, y puede formularse en una preparación farmacéutica convencional (comprimidos, gránulos, cápsulas, polvos, solución, suspensión, emulsión, inyección, infusión, etc.). Como tal vehículo, pueden citarse, por ejemplo, un aglutinante (goma arábiga, gelatina, sorbitol, polivinilpirrolidona, etc.), un excipiente (lactosa, azúcar, almidón de maíz, sorbitol, etc.), un lubricante (estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, etc.), un disgregante, almidón de patata, etc.) y similares, que son farmacéuticamente aceptables. Cuando estos se usan como una solución para inyección o solución para infusión, estos pueden formularse usando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, una solución acuosa de glucosa, etc.

20 Un procedimiento de administración del compuesto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención que se va a usar para uso médico no está particularmente limitado, y puede aplicarse un procedimiento de administración parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea, percutánea, intranasal, y como otras, transmucosa, enteral, etc.).

25 La dosificación del compuesto [I-e] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención que se va a usar para uso médico puede fijarse opcionalmente en un intervalo de una cantidad eficaz suficiente para que muestre un efecto farmacológico, de acuerdo con la potencia o características del compuesto que se va a usar como un ingrediente eficaz. La dosificación puede variar dependiendo del procedimiento de administración, o la edad, el peso corporal o estado del paciente, y se fija una dosificación habitual, por ejemplo, a una cantidad adecuada en el intervalo de 0,001 a 300 mg/kg por día.

35 El compuesto objeto [I-e] de la presente invención puede prepararse por el siguiente [Procedimiento A], [Procedimiento B], [Procedimiento C], [Procedimiento D], [Procedimiento E], [Procedimiento F], aunque la presente invención no está limitada a estos.

[Procedimiento A]



40 (en la que Z¹ representa un residuo activo, y el resto de símbolos tiene el mismo significado que se ha definido antes.)

45 Entre los compuestos objeto [I-e] de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula [I-a] en la que X es una sección de unión sencilla puede prepararse, por ejemplo, como sigue.

Primero, el compuesto representado por la fórmula [11] o una sal del mismo se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [12], y si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener el Compuesto objeto [I-a].

50 Como el residuo reactivo representado por Z¹, puede usarse adecuadamente un residuo reactivo usado convencionalmente tal como átomo de halógeno, grupo alquilsulfoniloxi inferior, grupo arilsulfoniloxi, etc., y se prefiere de forma particular átomo de halógeno.

55 Como una sal del Compuesto [11], puede usarse, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como clorhidrato, sulfato, etc.

La reacción en el Procedimiento A mencionado antes puede llevarse a cabo, por ejemplo, como se muestra en la siguiente Reacción A1, o Reacción A2.

Reacción A1:

La reacción del Compuesto [11] o una sal del mismo y el Compuesto [12] puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado, y en presencia de un catalizador y una base.

Como catalizador, puede usarse adecuadamente un catalizador de paladio [por ejemplo, acetato de paladio, trisdibencilidenacetona dipaladio, etc.].

Adicionalmente, con el fin de acelerar la reacción, puede añadirse un compuesto de fósforo trivalente tal como trifenilfosfina, BINAP (2,2'-bis(di-fenilfosfino-1,1'-binaftilo)), bifenil-2-il-di-terc-butilfosfano, etc. En particular, cuando se usa como catalizador un catalizador de paladio divalente (acetato de paladio, etc.) que no tiene ligando, se añade un compuesto de fósforo trivalente.

Como base, puede usarse adecuadamente, por ejemplo, carbonato de cesio (Cs₂CO₃), butóxido de sodio, una amida de metal alcalino (hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de potasio, hexametildisilazida de sodio, etc.), etc.

La presente reacción transcurre adecuadamente a 0 a 150 °C, en particular a temperatura ambiente a 120 °C.

El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, terc-butanol, tetrahidrofurano, dioxano, tolueno, 1-metil-2-pirrolidiona, 1,2-dimetoxietano, diglyme, xileno o una mezcla de los mismos.

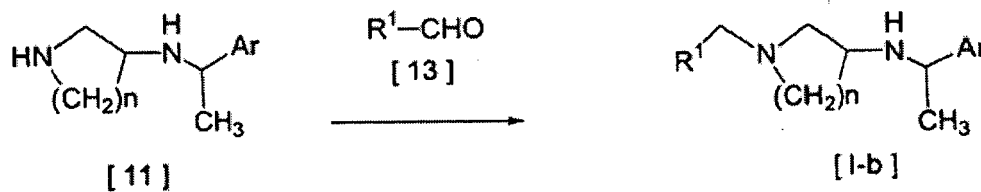
Reacción A2:

La reacción del Compuesto [11] o una sal del mismo y el Compuesto [12] puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Como tal base, puede usarse adecuadamente una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, etc., carbonato de metal alcalino tal como acetato de sodio, carbonato de potasio, etc., alcóxido de metal alcalino tal como butóxido de sodio, metóxido de sodio, etc.) o una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminopiridina, etc.), etc.

La presente reacción transcurre adecuadamente a 20 a 200 °C, en particular a 70 a 140 °C. Como disolvente, puede usarse adecuadamente acetonitrilo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol n-propílico, terc-butanol, acetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidiona, 1,2-dimetoxietano, diglyme, xileno o una mezcla de los mismos.

[Procedimiento B]



(en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han definido antes.)

Entre el compuesto objeto [I-e] de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula [I-b] en la que X es -CH₂- puede prepararse, por ejemplo, como sigue.

Primero, el compuesto representado por la fórmula [11] o una sal del mismo se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [13], y si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener el Compuesto objeto [I-b].

Como una sal del Compuesto [11], pueden usarse sales similares a las citadas antes. La reacción del Compuesto [11] o una sal del mismo y el Compuesto [13] puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un agente reductor.

Como agente reductor, puede usarse adecuadamente triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, etc.

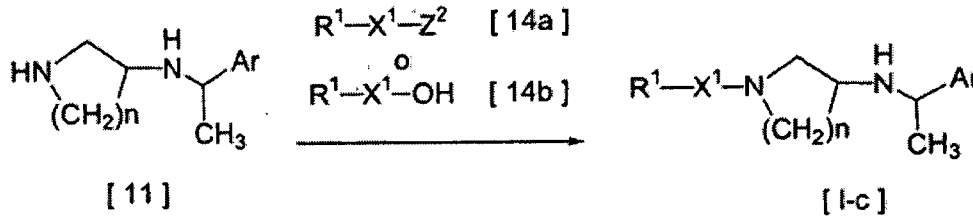
Adicionalmente, con el fin de acelerar la reacción, se añade preferiblemente un ácido orgánico tal como ácido

acético, ácido propiónico, etc.

La presente reacción transcurre adecuadamente a 0 a 60 °C, en particular a 20 a 40 °C.

- 5 El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos. Entre estos, se usa preferiblemente de forma particular cloruro de metileno.

10 [Procedimiento C]



- 15 [en la que X¹ representa -CO-, -(CH₂)_m-CO-, -CH(R²)-CO-, -(CH₂)_p-Y-(C(R³)(R⁴))_q-CO-, o -N(R⁵)-CO-, y el resto de símbolos tiene el mismo significado que se ha definido antes.] Entre los compuestos objeto [I-e] de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula [I-c] en la que x es -CO-, -(CH₂)_m-CO-, -CH(R²)-CO-, -(CH₂)_p-Y-(C(R³)(R⁴))_q-CO-, o -N(R⁵)-CO- puede prepararse, por ejemplo, como se cita a continuación.

- 20 Primero, el compuesto representado por la fórmula [11] o una sal del mismo se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [14a] o [14b], y si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener el Compuesto objeto [I-c].

Como una sal del Compuesto [11], puede usarse la misma sal que se ha citado antes.

- 25 La reacción del Compuesto [11] o una sal del mismo y el Compuesto [14a] puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Como tal base, puede usarse preferiblemente una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, etc.), etc.

- 30 La presente reacción transcurre adecuadamente a -20 a 50 °C, en particular preferiblemente a 10 a 30 °C.

El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos.

- 35 Además, la reacción del Compuesto [11] o una sal del mismo y el Compuesto [14b] puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un agente de condensación, y si fuera necesario en presencia o ausencia de un aditivo y/o una base.

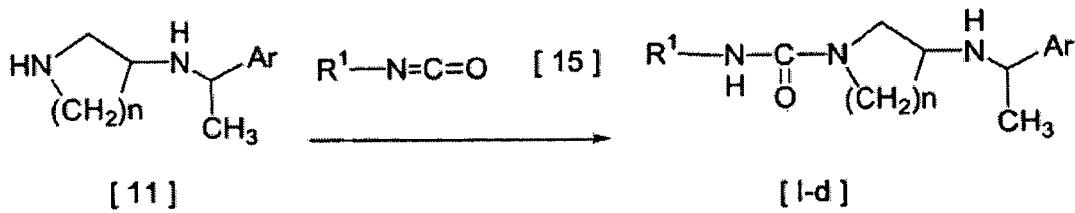
- 40 Como el agente de condensación, puede usarse adecuadamente hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, DCC (diciclohexilcarbodiimida), EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida), ésteres de ácido clorofórmico (por ejemplo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo), carbonildiimidazol, etc.

- 45 Adicionalmente, con el fin de acelerar la reacción, puede añadirse junto con el agente de condensación mencionado antes un aditivo tal como 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxisuccinimida, etc., o una base.

Como tal base, puede usarse adecuadamente una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina, etc.), carbonato de metal alcalino (acetato de sodio, carbonato de potasio, etc.), etc.

- 50 La presente reacción transcurre adecuadamente a 0 a 100 °C, en particular preferiblemente a 20 a 50 °C. El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos.
- 55

[Procedimiento D]



[los símbolos en la fórmula tienen los mismos significados que se han definido antes.]

Entre los compuestos objeto [I-e] de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula [I-d] en la que X es -NH-CO- puede prepararse, por ejemplo, como se menciona a continuación.

Primero, el compuesto representado por la fórmula [11] o una sal del mismo se hace reaccionar con el compuesto representado por la fórmula [15], y si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener el Compuesto objeto [I-d].

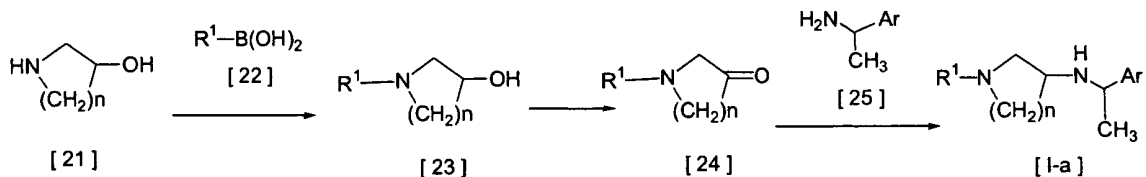
Como una sal del Compuesto [11], puede usarse la misma sal que se ha citado antes. La reacción del Compuesto [11] o una sal del mismo y el Compuesto [15] puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de a base.

Como tal base, puede usarse adecuadamente una base inorgánica (por ejemplo, hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, etc., carbonato de metal alcalino tal como acetato de sodio, carbonato de potasio, etc., alcóxido de metal alcalino tal como butóxido de sodio, etc., hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) o una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilaniлина, dimetilaminopiridina, etc.), etc.

La presente reacción transcurre adecuadamente a 0 a 60 °C, en particular preferiblemente a 10 a 30 °C.

El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos.

[Procedimiento E]



(en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han definido antes.)

El Compuesto objeto [I-a] también puede prepararse, por ejemplo, como sigue.

Primero, un compuesto representado por la fórmula [21] o una sal del mismo se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [22] para obtener un compuesto representado por la fórmula [23]. Este se aplica a una reacción de oxidación para obtener un compuesto representado por la fórmula [24]. El Compuesto [24] se hace reaccionar con un compuesto representado por la fórmula [25] o una sal del mismo, y si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener el Compuesto objeto [I-a].

Como una sal del Compuesto [21] y [25], puede usarse, por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico tal como un clorhidrato, un sulfato, etc.

Las reacciones respectivas en el Procedimiento E pueden llevarse a cabo como sigue.

La reacción del Compuesto [21] o una sal del mismo y el Compuesto [22] puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado y en presencia de un reactivo de cobre.

Como reactivo de cobre, puede usarse adecuadamente acetato de cobre, etc.

Adicionalmente, con el fin de acelerar la reacción, se añade una base. Como tal base, puede usarse adecuadamente, por ejemplo, trietilamina, piridina, etc.

Además, cuando se mezcla agua en el sistema de reacción, se reduce la velocidad de reacción. Por consiguiente, para prevenir dicho caso, puede añadirse en el sistema de reacción un agente deshidratante tal como Tamices moleculares 4A, etc.

5 La presente reacción transcurre adecuadamente a 0 a 40 °C, en particular preferiblemente a 10 a 30 °C.

El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, cloruro de metileno, dicloroetano o una mezcla de los mismos, y, cloruro de metileno es particularmente adecuado.

10 La reacción de oxidación del Compuesto [23] puede llevarse a cabo de acuerdo con el procedimiento convencional, y puede llevarse a cabo, por ejemplo, en un disolvente adecuado en presencia de un agente oxidante.

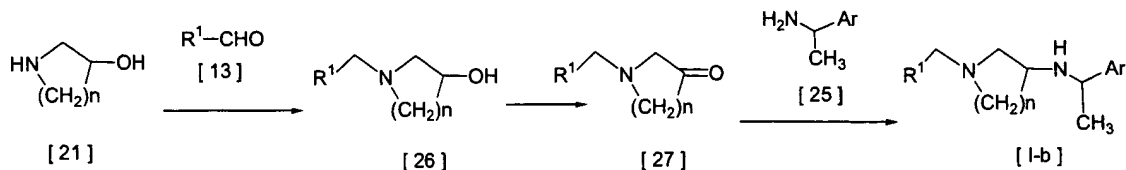
15 Como agente oxidante, puede usarse adecuadamente cloruro de oxalilo-dimetilsulfóxido, complejo de trióxido de azufre-piridina, etc.

La presente reacción transcurre adecuadamente a -70 a 40 °C, en particular preferiblemente a -70 a 20 °C.

20 El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, cloruro de metileno, etc., cuando se usa cloruro de oxalilo-dimetilsulfóxido como agente oxidante, y se usa adecuadamente dimetilsulfóxido cuando se usa complejo de trióxido de azufre-piridina como agente oxidante.

25 La reacción del Compuesto [24] y el Compuesto [25] o una sal del mismo puede llevarse a cabo del mismo modo que en la reacción del Compuesto [11] y el Compuesto [13] en el Procedimiento B mencionado antes.

[Procedimiento F]



(en la que los símbolos tienen los mismos significados que se han definido antes.)

30 El Compuesto objeto [1-b] también puede prepararse, por ejemplo, como sigue.

35 Primero, un compuesto representado por la fórmula [21] o una sal del mismo se hace reaccionar con el Compuesto [13] mencionado antes para obtener un compuesto representado por la fórmula [26]. Este se aplica a una reacción de oxidación para obtener un compuesto representado por la fórmula [27]. El Compuesto [27] se hace reaccionar con el Compuesto [25] mencionado antes o una sal del mismo, y si se desea, el compuesto resultante se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para obtener el Compuesto objeto [1-b].

40 Las reacciones respectivas en el Procedimiento F pueden llevarse a cabo como sigue.

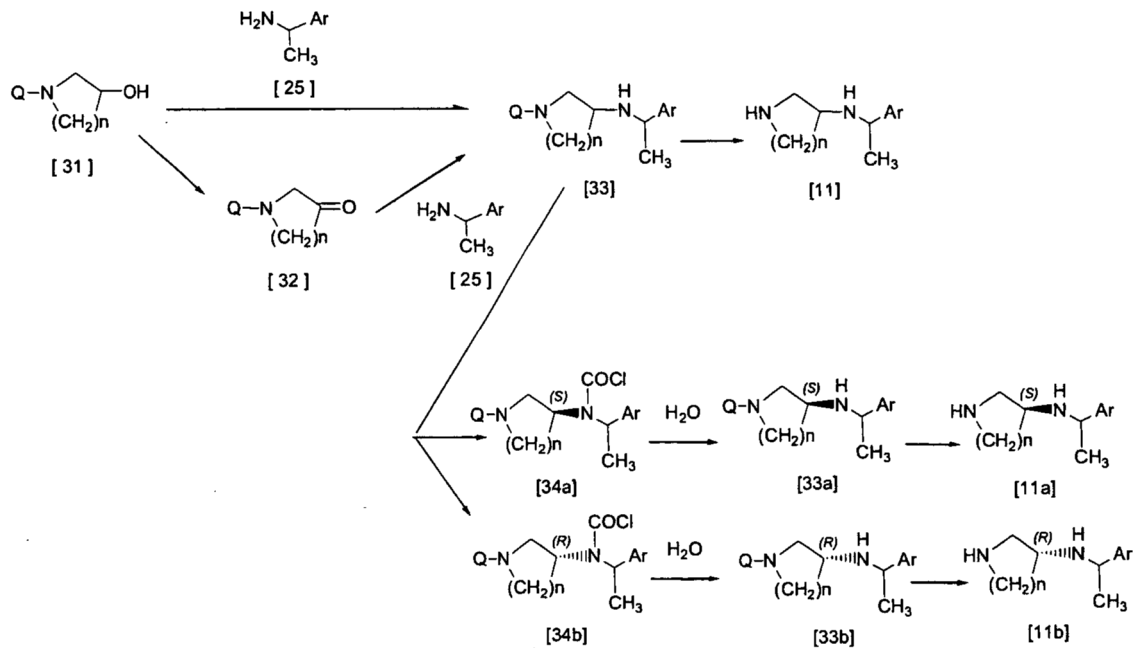
45 La reacción del Compuesto [21] o una sal del mismo y el Compuesto [13] puede llevarse a cabo del mismo modo que en la reacción del Compuesto [11] mencionado antes y el Compuesto [13].

La oxidación del Compuesto 26 puede llevarse a cabo del mismo modo que la oxidación del Compuesto mencionado antes [23].

La reacción del Compuesto [27] y el Compuesto [25] o una sal del mismo puede llevarse a cabo del mismo modo que en la reacción del Compuesto [24] mencionado antes y el Compuesto [25].

50 **[Procedimiento de preparación de compuesto de partida]**

El Compuesto [11] que es el compuesto de partida en el Procedimiento A, Procedimiento B, Procedimiento C y Procedimiento D mencionados antes puede prepararse, por ejemplo, como sigue.



(en el que Q representa un grupo protector para un grupo amino, y el resto de símbolos tiene el mismo significado que se ha definido antes.)

5 Primero, un compuesto representado por la fórmula [31] o una sal del mismo se hace reaccionar con el Compuesto [25] mencionado antes o una sal del mismo para obtener un compuesto representado por la fórmula [33].

O bien, el Compuesto, [31] se aplica a oxidación para obtener un compuesto representado por la fórmula [32]. Este se hace reaccionar con el Compuesto [25] mencionado antes o una sal del mismo para obtener el Compuesto [33].

10

Retirando un grupo protector del grupo amino del Compuesto [33], puede obtenerse el Compuesto [11].

15 Como grupo protector para grupo amino representado por Q, puede usarse adecuadamente cualquiera de los grupos protectores usados convencionalmente para grupo amino tal como grupo t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, grupo trifluoroacetilo, grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, etc.

Las reacciones respectivas pueden llevarse a cabo como sigue.

20 La reacción del Compuesto [31] y el Compuesto [25] o una sal del mismo puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado, en presencia de ácido trifluorometanosulfónico anhidro, etc. y en presencia de una base. Como tal base, puede usarse adecuadamente, por ejemplo, una base orgánica tal como diisopropiletilamina, etc., y similares.

25 La presente reacción transcurre adecuadamente a -50 °C hasta temperatura ambiente, en particular preferiblemente a -20 °C hasta temperatura ambiente.

El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos, y, en particular puede usarse adecuadamente cloruro de metileno.

30

La oxidación del Compuesto [31] puede llevarse a cabo del mismo modo que en la oxidación del Compuesto [23] mencionado antes.

35 La reacción del Compuesto [32] y el Compuesto [25] o una sal del mismo puede llevarse a cabo del mismo modo que en la reacción del Compuesto [24] mencionado antes y el Compuesto [25].

O bien, puede llevarse a cabo usando tetraisopropóxido de titanio, etc. como un agente de condensación, y usando borohidruro de sodio, etc., como un agente reductor.

40 La retirada del grupo protector para grupo amino (Q) del Compuesto [33] puede llevarse a cabo de una forma convencional, y puede llevarse a cabo, por ejemplo, por un tratamiento con ácido, un tratamiento con base o una reducción catalítica, en un disolvente adecuado o sin un disolvente.

Cuando n es 2 o 3, en el Compuesto [33] y el Compuesto [11], existen isómeros ópticos en los que el átomo de carbono en la posición 3 del anillo que contiene nitrógeno es un centro quiral.

5 Tal Compuesto [33] y Compuesto [11] ópticamente activos pueden prepararse a partir de una mezcla diastereomérica [33], por ejemplo, como sigue.

10 Primero, se hace reaccionar el Compuesto [33] con un fosgeno y los productos resultantes (mezcla diastereomérica) se purifican y separan por cristalización y/o cromatografía en columna, si se desea, para obtener compuestos ópticamente activos representados por la fórmula [34a] y la fórmula [34b].

O bien, puede obtenerse un compuesto ópticamente activo de forma similar haciendo reaccionar una mezcla diastereomérica de cloruro de carbamoilo con un alcohol (terc-butanol, etc.) y separando la mezcla diastereomérica de carbamato usando una columna.

15 El Compuesto [34a] o el Compuesto [34b] se hace reaccionar con H₂O para obtener un compuesto representado por la fórmula [33a] y la fórmula [33b].

20 Retirando un grupo protector para grupo amino del Compuesto [33a] o el Compuesto [33b], puede prepararse el compuesto representado por la fórmula [11a] o fórmula [11b].

La reacción del Compuesto [33] y un fosgeno (trifosgeno, difosgeno, carbonildiimidazol, 4-nitrofenil-cloroformiato, etc.) puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

25 Como tal base, puede ser adecuada usar una base orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, dimetilnilina, dimetilaminopiridina, etc.), etc.

La presente reacción transcurre adecuadamente a -40 a 40 °C, en particular preferiblemente a -20 °C hasta temperatura ambiente.

30 El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos, y, en particular, puede usarse adecuadamente cloruro de metileno.

35 La reacción del Compuesto [34a] o el Compuesto [34b] y H₂O puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado.

La presente reacción transcurre adecuadamente a temperatura ambiente a 120 °C, en particular preferiblemente a 70 a 100 °C.

40 El disolvente puede ser uno cualquiera que no presente un efecto adverso sobre la reacción, y puede usarse adecuadamente, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano, acetato de etilo, tolueno, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidinona, 1,2-dimetoxietano, xileno o una mezcla de los mismos.

45 La retirada del grupo protector para grupo amino (Q) del Compuesto [33a] o el Compuesto [33b] puede llevarse a cabo del mismo modo que en la retirada del grupo protector para grupo amino del Compuesto [33] mencionado antes.

50 Pueden prepararse otros compuestos de partida del mismo modo de acuerdo con procedimientos conocidos y/o los procedimientos descritos en los siguientes Ejemplos de referencia. Además, el Compuesto objeto [I-e] preparado por los procedimientos citados antes (Procedimiento A, Procedimiento B, Procedimiento C, Procedimiento D, Procedimiento E, Procedimiento F) puede convertirse adicionalmente estructuralmente en el Compuesto objeto [I-e] de acuerdo con procedimientos descritos en los siguientes Ejemplos y/o procedimientos conocidos o combinaciones de los mismos.

55 El Compuesto [I-3] de acuerdo con la presente invención o un compuesto de partida del mismo, preparado como se ha citado antes, puede aislarse y purificarse como una forma libre o como una sal del mismo. La sal puede prepararse por un procedimiento convencional de preparación de una sal. El aislamiento y purificación pueden llevarse a cabo por procedimientos químicos convencionales, tales como extracción, concentración, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía, etc.

[Ejemplo]

65 A continuación, la presente invención se ilustra con más detalle por Ejemplos, pero estos Ejemplos no limitan la presente invención.

En la Tabla A1, Tabla A2, Tabla B, Tabla CD, Tabla EF, Tabla X, Tabla Y y Tabla de Ejemplos de referencia al final de la memoria descriptiva, se muestran estructuras químicas y propiedades físicas, etc., de los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia.

5 En las Tablas, MS-APCI (m/z) indica los datos de espectrometría de masas (espectro de masas de ionización química a presión atmosférica).

Por otro lado, las abreviaturas en la presente memoria descriptiva son como sigue;

10 "Me" representa grupo metilo,

"Et" representa grupo etilo, y

"Bu" representa grupo butilo, respectivamente.

15 Ejemplo experimental 1 Efecto activador de CaSR:

Prueba *in vitro* que usa CaSR de células que expresan CaSR es un miembro de receptor acoplado a proteína G (GPCR). Cuando se activa CaSR de células estimulando con ion Ca^{2+} extracelular o un agonista (un compuesto que tiene efecto activador de CaSR), etc., se activa fosfolipasa C (PLC) a través de proteína G (Gq), y se aumenta la concentración de calcio intracelular.

20 Así, el efecto activador sobre CaSR se examinó usando la línea de células que expresan CaSR y haciendo referencia al cambio en una concentración de calcio intracelular como índice. La preparación de cepas de células y una prueba que usa las mismas se lleva a cabo, de forma más específica, como se cita a continuación en (1) y (2).

Adquisición de línea de células que expresan CaSR humano

30 Se obtuvo fragmento de ADNc que codifica CaSR humano de la genoteca de ADNc de riñón humano por PCR.

[El cebador a usar para la PCR se diseñó en base a la información de la secuencia de ácido nucleico conocida de CaSR humano (GenBank/EMBL número de acceso D50855; GenBank/EMBL número de acceso NM000388;

35 Aida et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 214:524-529, 1995;

Garrett et al., J. Biol. Chem., 270: 12919-12925, 1995, etc.). Además, el ADNc de longitud completa que codifica CaSR se obtuvo primero como tres partes divididas.]

40 Estos fragmentos de ADNc se conectaron adecuadamente a un vector de expresión para obtener un plásmido que exprese un CaSR humano funcional en células animales.

45 Además, este plásmido de expresión de CaSR humano se transfectó a células CHO con un plásmido de expresión $G\alpha_{16}$ [un plásmido que sirve para expresar una subunidad α (α_{16}) de proteína G], y se seleccionó de un medio que contiene neomicina (G418) para obtener la línea celular de expresión estable.

La línea celular obtenida expresó de forma estable CaSR humano y la subunidad α_{16} de proteína G.

Medida de la concentración de calcio en las células

50 Usando la línea celular que expresa CaSR obtenida en (1) mencionado antes, se midió el cambio en una concentración de calcio intracelular en el momento en que las células se estimularon en presencia o en ausencia de un compuesto de prueba como sigue.

55 Primero, se recogieron células usando un raspador de células, se suspendieron en una solución que comprende tampón Hepes [Hepes 10 mM (7,3), glucosa 10 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM] al que se había añadido Cromofor al 0,1 % y Fura-2 3 μ M, y se hizo reaccionar a 37 °C durante 1 hora bajo las condiciones en las que un compuesto de prueba de diversas concentraciones (o condiciones no añadidas).

60 Después de lavar, las células suspendidas en tampón Hepes se sembraron en una placa (aproximadamente 2×10^5 células por 1 pocillo de placa de 96 pocillos) y se midió la intensidad de fluorescencia (Razón de 340/380 nm) usando FDSS (Functional Drug Screening System; Hamamatsu Photonics K.K.) para examinar el cambio en las concentraciones de calcio intracelular.

65 El efecto activador de CaSR se confirmó basándose en el valor (cambio en una concentración de calcio intracelular) medido en la reacción llevada a cabo en presencia del compuesto de prueba, se confirmó una capacidad de activación de CaSR.

Además, a partir de valores medidos (cambio en una concentración de calcio intracelular) del compuesto de prueba con diversas concentraciones, se representó una curva concentración/respuesta para obtener un valor de CE₅₀ (concentración de agonista que proporciona una respuesta semimáxima).

5 Ejemplo experimental 2 Efecto supresor sobre la producción de PTH:

Prueba *in vitro* usando células paratiroides de rata

10 Usando células de cultivo primario preparadas a partir de paratiroides en ratas, se examinó el efecto supresor sobre la producción de PTH de acuerdo con la siguiente prueba *in vitro*.

Preparación y cultivo de células paratiroides de rata:

15 Se sacrificaron treinta y seis ratas CD (SD) IGS macho de 10 semanas (serie Crj, grado: SPF, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) bajo anestesia con éter, se cortaron la glándula tiroidea junto con las glándulas paratiroides en condiciones esterilizada, y se conservaron en medio DMEM que contenía ITS/F-12 (bajo en Ca). Las glándulas paratiroides se separaron del material obtenido bajo observación al microscopio estereoscópico y se recogieron en el mismo medio. A continuación, se descartó el medio, se lavaron las glándulas paratiroides con una solución de tampón fosfato (PBS(-)) que no contenía iones calcio y magnesio, se añadieron 5 ml de una solución de colagenasa [PBS(-) que contenía 1,5 mg/ml de colagenasa tipo IV (Gibco Co., número de catálogo 17104-019)] y se dirigió a 37 °C durante 1 hora glándulas paratiroides. Después de digestión, se descartó la solución de enzimas, las glándulas paratiroides se picaron rápidamente con un escalpelo en una placa de laboratorio y se recogieron 7 ml de una solución de colagenasa, y se dirigió a 37 °C durante 90 minutos removiendo.

25 Los restos celulares se retiraron usando un filtro celular, se retiró el residuo y a continuación se recogieron las células. Estas se lavaron dos veces con un medio DMEM que contenía ITS/F-12 (bajo en Ca) que contenía FCS al 5 %, y se suspendió en el mismo medio. Las células paratiroides se suspendieron a la concentración de aproximadamente 5x10⁴ células/ml, y se sembraron en una placa de 96 pocillos (200 µl/pocillo), y cultivaron (precultivo) a 37 °C durante aproximadamente 24 horas en un incubador de CO₂.

30 El medio DMEM que contenía ITS/F-12 (bajo en Ca) a usar citado antes se preparó como sigue. Se mezclaron DMEM exento de calcio (medio de Eagle modificado por Dulbecco) (Gibco Co., número de catálogo 21068-028) (500 ml), F-12 (mezcla nutriente F-12; Gibco Co., número de catálogo 11765-054)(500 ml) y 10 ml de ITS (una mezcla que contiene 5 µg/ml de insulina, 5 µg/ml de transferrina y 5 ng/ml de selenio) (ITS+Premezcla; BD Biosciences Co., número de catálogo 35435). En la mezcla se disolvieron 3,5745 g de HEPES (NACALAI TESQUE Co., número de catálogo 17547-95), y se añadieron 10 ml de L-glutamina 200 mM (Gibco Co., número de catálogo 25030-081) y 1 ml de solución de Penicilina-Estreptomina (100 x Penicilina-Estreptomina, líquido; Gibco Co., número de catálogo 15140-122), y la mezcla resultante se esterilizó por filtración y, a continuación se usó. La concentración de Ca en el medio es de aproximadamente 0,15 mM.

40 Prueba de efecto supresor sobre la producción de PTH

45 Se precultivaron células paratiroides de rata como se ha mencionado antes en (1), luego se cambió el medio y las células se cultivaron durante 22 a 24 horas en un medio al que se había añadido un compuesto de prueba y CaCl₂ (placa de 96 pocillos, 200 µl/pocillo). Se añadieron diversas concentraciones del compuesto de prueba y CaCl₂ a medio DMEM que contenía ITS/F-12 (bajo en Ca) exento de suero, y se usó el medio resultante. Cuando se va a añadir el compuesto de prueba, se añadió CaCl₂ de modo que la concentración de Ca llegó a 1,15 mM. Después de cultivar, se recogió el líquido sobrenadante, se separaron las células por centrifugación y se conservó a -80 °C.

50 La PTH (1-84) en el líquido sobrenadante citado antes se midió por el procedimiento ELISA y se determinó con un valor de producción de PTH. La medida de PTH (1-84) se llevó a cabo usando un kit (kit ELISA Rat Intact PTH ELISA; Immotopics Co., número de catálogo 60-2500).

55 Basándose en el valor medido (valor de producción de PTH), de los compuestos de prueba, se calculó la tasa de inhibición en la producción de PTH. En el cálculo, por motivos de conveniencia, se fijó como un valor de producción máximo un valor de producción de PTH (A) en cultivo con medio que contiene CaCl₂ 1,15 mM (sin compuesto de prueba añadido) y se fijó una producción mínima (B) en cultivo con medio que contiene CaCl₂ 2,15 mM (sin compuesto de prueba añadido), y la tasa de inhibición se calculó a partir de la fórmula siguiente.

60 Tasa de inhibición en la producción de PTH (%) = $\frac{\{(A) - (\text{valor de producción de PTH en presencia de CaCl}_2 \text{ 1,15 mM y el compuesto de prueba con diversas concentraciones})\}}{\{(A) - (B)\}} \times 100$ (cuando el valor de producción de PTH obtenido en presencia del compuesto de prueba es el mismo que el nivel de producción máximo, entonces la tasa de inhibición es 0 %, y cuando es el mismo que el nivel de producción mínimo, entonces la tasa de inhibición es 100 %.)

65 El valor de CI₅₀ se midió a partir de la razón de supresión de producción de PTH en presencia del compuesto de

prueba con varios tipos de concentraciones.

El valor de CI_{50} se calculó usando un software para representar la curva de concentración/respuesta (Graphpad PRISM 3,0; Graphpad Software Co.).

5 Ejemplo experimental 3 Efecto (I) sobre el nivel de PTH en sangre:

Prueba *in vivo* usando modelo de adenina de rata

10 Como modelo animal de hiperparatiroidismo, se usó un modelo de adenina de rata y se examinó el efecto sobre el nivel de PTH en sangre (efecto reductor sobre PTH en sangre) de acuerdo con la siguiente prueba *in vivo*.

Se usaron ratas macho CD (SD) IGS (10 semanas aproximadamente) (Crj, grado: SPF, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.).

15 Después de 7 días de aclimatación, durante los cuales se alimentó a las ratas con dieta convencional (CRF1), se proporcionó a las ratas una dieta de adenina (dieta pobre en calcio con alto contenido en fósforo que contenía adenina al 0,75 % ((Ca: 0,5 %, Pi: 1,2 %); suministrada por Oriental Bioservice Inc.), y se criaron durante 2 semanas. Después de 2 semanas, se recogió sangre tratada con heparina (250 μ l) de las ratas respectivas bajo anestesia con éter. La sangre se recogió de la vena yugular usando una jeringa con aguja en el extremo de 25G (0,50 x 25 mm), y después de recoger la sangre, a continuación, se sometió a compresión. La sangre recogida se centrifugó a 12000 rpm durante 3 minutos y a continuación, se recogió el líquido sobrenadante como una muestra de plasma.

25 La PTH (PTH (1-84)) en el plasma se midió por ELISA.

La PTH (1-84) se midió del mismo modo que en el punto (2) del Ejemplo experimental 2 mencionado antes.

30 Basándose en los resultados, se seleccionaron las ratas en las que la concentración de PTH se elevó suficientemente y se dividieron en grupos tal que la concentración promedio de PTH de cada animal no variaba y se sometieron a la prueba.

35 El día siguiente, se recogió sangre (400 μ l) antes de administrar el compuesto de prueba y a continuación, se administró oralmente el compuesto de prueba. Después de 1, 4 y 24 horas tras la administración, se recogieron 400 μ l de sangre en cada punto de tiempo y se conservó el plasma obtenido por centrifugación a -80 °C (o -20 °C).

La PTH el plasma conservado se midió del mismo modo que se ha citado antes.

De acuerdo con este procedimiento, se confirmó el efecto reductor de PTH del compuesto de prueba.

40 Ejemplo experimental 4 Efecto (II) sobre el nivel de PTH en sangre:

Prueba *in vivo* usando modelo de rata de nefrectomía 5/6

45 Se usó un modelo de rata de nefrectomía 5/6 como modelo animal de hiperparatiroidismo. Mediante la siguiente prueba *in vivo* se examinó un efecto sobre el nivel de PTH en sangre (efecto reductor sobre PTH en sangre).

Primero, se preparó la nefrectomía 5/6 como sigue.

50 Se usaron ratas macho CD (SD) IGS (de 1 semanas aproximadamente) (Crj, grado: SPF, CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.).

Se extirpó una parte (2/3) del riñón izquierdo de las ratas y, una semana después, se extirpó el riñón derecho.

55 Después de una semana tras la extirpación del riñón derecho, se proporcionó a las ratas dieta pobre en calcio y rica en fósforo (Ca: 0,5 %, Pi: 1,2 %). Una semana después del inicio de suministro de la dieta pobre en calcio y rica en fósforo, se recogió sangre de la vena yugular para preparar una muestra de plasma sanguíneo. Se midieron el peso corporal, y las concentraciones de PTH, Ca, P y BUN en sangre, y las ratas se dividieron en grupos basándose en los resultados obtenidos.

60 El compuesto de prueba se administró por vía oral una vez al día a los animales preparados como se ha mencionado antes durante dos semanas y se recogió sangre dos veces a la semana inmediatamente antes de la administración del compuesto de prueba. Se midieron las concentraciones de PTH, Ca, P y BUN en muestras de sangre.

65 De acuerdo con este procedimiento, se confirmó un efecto reductor de PTH del compuesto de prueba.

Ejemplo experimental 5 Efecto farmacológico de los compuestos de la presente invención

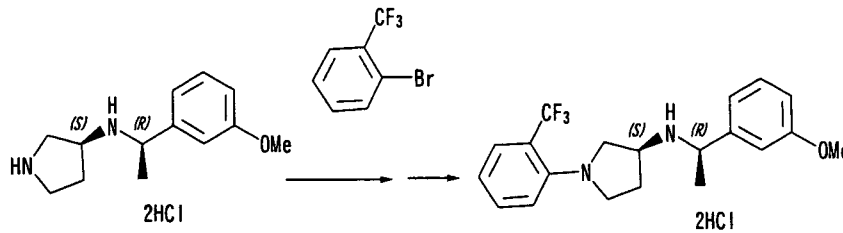
Con respecto al compuesto de la presente invención, del mismo modo que en los Ejemplos experimentales 2 y 3 mencionados antes, los resultados de la medida del efecto activador sobre CaSR y el efecto supresor sobre la producción de PTH se mostraron en la tabla siguiente.

Tabla de actividad

Compuesto Ejemplo n.º	Efecto activador sobre CaSR (CE ₅₀ (µM))	Efecto supresor sobre la producción de PTH (CI ₅₀ (nM))
1.077	0,42	5,3
3.001	0,29	8
5.023	0,42	<10
12.020	0,018	0,27
12.028	0,017	0,47

Además, con respecto a estos compuestos, la prueba *in vivo* usando el modelo de adenina de rata se llevó a cabo del mismo modo que en el Ejemplo experimental 4 mencionado antes, y como resultado, estos compuestos mostraron un efecto reductor del nivel de PTH en sangre, en administración oral, al compararlos con el grupo control en el que no se administró compuesto de prueba a probar.

Ejemplo 1.001



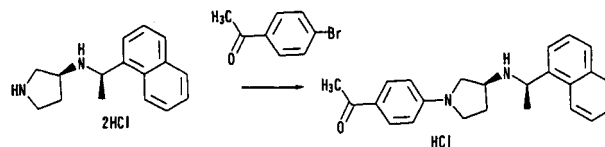
(1) A una suspensión de 146,6 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidina, 112,5 mg de 1-bromo-2-trifluorometilbenceno, 22,5 mg de acetato de paladio, y 62,3 mg de BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftilo)) en 5 ml de tolueno se añadieron 336 mg de terc-butóxido de sodio, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se agitó y a continuación se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo=97:3→80:20) obteniendo 78,9 mg de (R)-1-(3-metoxifenil)etil-[(S)-1-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-3-il]amina.

(2) En 10 ml de cloroformo se disolvieron 78,9 mg de (R)-1-(3-metoxifenil)etil-[(S)-1-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-3-il]amina, y se añadió a la mezcla 1 ml de solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano y se agitó la mezcla resultante. La mezcla de reacción se evaporó, y se añadió al residuo dietil éter, y los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con dietil éter obteniendo 66,7 mg de diclorhidrato de (R)-1-(3-metoxifenil)etil-[(S)-1-(2-trifluorometilfenil)pirrolidin-3-il]amina (la Tabla A1 siguiente, Ejemplo 1.001).

Ejemplos 1.002 a 1.081

Del mismo modo que en el Ejemplo 1.001 mencionado antes, se obtuvieron compuestos del Ejemplo 1.002 a 1.081 en la Tabla A1 siguiente.

Ejemplo 1.082



(1) En 2 ml de tolueno se suspendieron 200 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina, 127 mg de 4-bromoacetofenona, 214 mg de terc-butóxido de sodio, y 76 mg de bifenil-2-il-di-terc-butilfosfano, y se ventiló nitrógeno gas durante 15 minutos. Después de añadir 59 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio a la mezcla, se selló el recipiente de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de

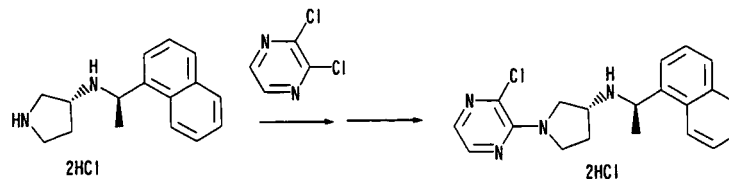
reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice obteniendo (S)-1-(4-acetilfenil)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina.

- 5 (2) En 2 ml de tetrahidrofurano se disolvió (S)-1-(4-acetilfenil)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina obtenida en el punto (1) mencionado antes, y se añadieron a la mezcla 0,2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M-dioxano. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron obteniendo 90 mg de clorhidrato de (S)-1-(4-acetilfenil)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina (la Tabla A1 siguiente, Ejemplo 1.082).

10 **Ejemplo 1.083**

Del mismo modo que en el Ejemplo 1.082 mencionado antes, se obtuvo el compuesto de Ejemplo 1.083 en la Tabla A1 siguiente.

15 **Ejemplo 2.001**



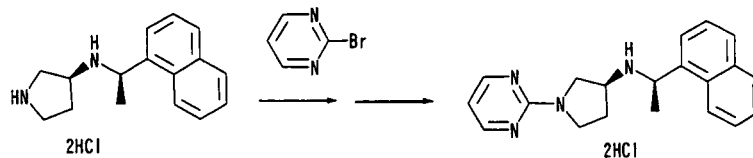
- 20 (1) A una solución de 162 mg de diclorhidrato de (R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina y 79,0 mg de 2,3-dicloropirazina en 5 ml de etanol se añadieron 345 mg de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el disolvente se evaporó, y se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, y el disolvente se evaporó, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo=97:3→80:20) y por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=90:10→0:100) obteniendo 64,0 mg de (R)-1-(3-cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina.

- 25 (2) En 2 ml de cloroformo se disolvieron 64,0 mg de (R)-1-(3-cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina, y se añadieron a la mezcla 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y se agitó la mezcla resultante. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió al residuo dietil éter, y los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con dietil éter y se secaron obteniendo 63,9 mg de diclorhidrato de (R)-1-(3-cloropirazin-2-il)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina (la Tabla A2 siguiente, Ejemplo 2.001).

35 **Ejemplos 2.002 a 2.009**

Del mismo modo que en el Ejemplo 2.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 2.002 a 2.009 en la Tabla A2 siguiente.

40 **Ejemplo 2.010**



- 45 (1) A una suspensión de 156,6 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina en 5 ml de dioxano se añadieron 87,4 mg de 2-bromopirimidina y 207 mg de diisopropiletilamina, y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y se añadieron al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:2→0:1) obteniendo 112 mg de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(pirimidin-2-il)-pirrolidin-3-il]amina.

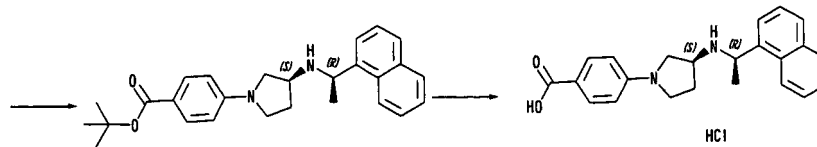
- 50 (2) En 10 ml de acetato de etilo se disolvieron 112 mg de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]amina, y se añadió a la mezcla 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo y se agitó la mezcla resultante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo dietil éter, se recogieron los precipitados por filtración y se lavaron con acetato de etilo, obteniendo 68,3 mg de diclorhidrato de

(R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-3-il]amina (la Tabla A2 siguiente, Ejemplo 2.010).

Ejemplos 2.011 a 2.018

5 Del mismo modo que en el Ejemplo 2.010 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 2.011 a 2.018 en la Tabla A2 siguiente.

Ejemplo 3.001



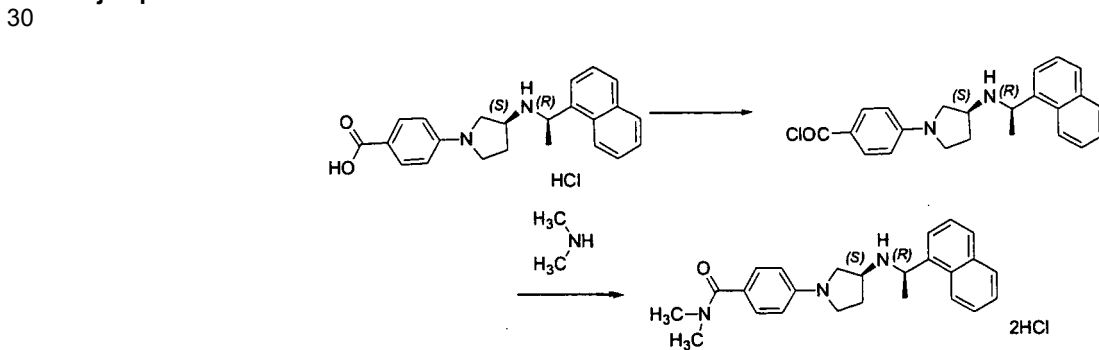
10 (1) Del mismo modo que en el Ejemplo mencionado antes 1.001, se obtuvo 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil-amino]pirrolidin-1-il]benzoato de terc-butilo (el compuesto del Ejemplo 1.020 en la Tabla A2 siguiente).

15 (2) A una solución de 103 mg de 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoato de terc-butilo en 5 ml de cloroformo se añadieron 20 ml de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió tolueno al residuo y la mezcla se evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en 10 ml de cloroformo, se añadieron 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo dietil éter, y
20 después de recoger los precipitados por filtración, este se lavó con dietil éter y se secó obteniendo 89,2 mg de clorhidrato del ácido 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil-amino]pirrolidin-1-il]benzoico (Ejemplo 3.001 en la Tabla A3 siguiente).

Ejemplos 3.002 a 3.011

25 Del mismo modo que en el Ejemplo 3.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 3.002 a 3.011 en la Tabla A3 siguiente.

Ejemplo 3.012



35 (1) A una solución de 50 mg de clorhidrato del ácido 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoico (el compuesto obtenido en el Ejemplo 3.001) en 5 ml de cloruro de metileno (exento de MeOH) se añadieron gota a gota 43 µl de cloruro de oxalilo, y a continuación, se añadieron a la mezcla varias gotas de dimetilformamida, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó de la mezcla de reacción obteniendo el residuo.

40 (2) Al compuesto obtenido como se ha mencionado antes se añadieron dimetilamina (82 µl de solución de THF 2M) y 10 ml de cloruro de metileno para disolverlos, se añadieron a la mezcla 70,2 µl de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo 7:1→0:1) obteniendo 22,4 mg de N,N-dimetil-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida.

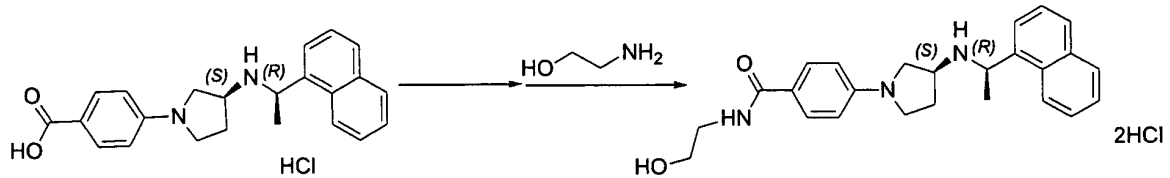
45 (3) A una solución de 22,4 mg de N,N-dimetil-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida disuelta en 1 ml de cloruro de metileno se añadieron gota a gota 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y la mezcla se agitó un momento. La mezcla de reacción se concentró, se añadió t-butanol al residuo para disolver el mismo, y se secó por congelación obteniendo 22,9 mg de clorhidrato de N,N-dimetil-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida.

il)etilamino]-pirrolidin-1-il]benzamida (Ejemplo 3.012 en la Tabla A3 siguiente).

Ejemplos 3.013 a 3.016

5 Del mismo modo que en el Ejemplo 3.012 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 3.013 a 3.016 en la Tabla A3 siguiente.

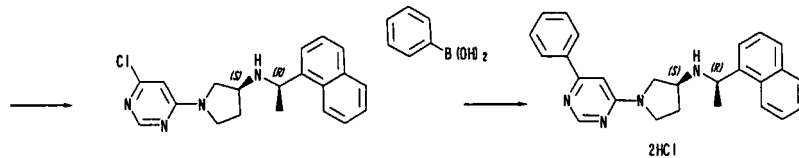
Ejemplo 3.017



10 (1) A una mezcla en solución de 7,7 mg de 2-aminoetanol y 50 mg de clorhidrato del ácido 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoico (el compuesto obtenido en el Ejemplo 3.001) disuelto en 8 ml de dimetilformamida se añadieron 22,2 mg de 1-hidroxibenzotriazol, 70 µl de trietilamina y 31,4 mg de EDC clorhidrato, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, se añadieron al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, y la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de capa fina NH (cloroformo:metanol=39:1) y cromatografía sobre gel de sílice de capa fina (cloroformo:metanol= 9:1) dando 22,6 mg de N-(2-hidroxiethyl)-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida.

15 (2) A una solución de 22,6 mg de N-(2-hidroxiethyl)-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida disuelta en 1 ml de cloruro de metileno se añadieron gota a gota 3 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y la mezcla se agitó un momento. La mezcla de reacción se evaporó, y, se añadió al residuo terc-butanol para disolver el mismo, y se secó por congelación obteniendo 25,6 mg de clorhidrato de N-(2-hidroxiethyl)-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida (la Tabla A3 siguiente, Ejemplo 3.017).

Ejemplo 3.018



30 (1) Del mismo modo que en el Ejemplo 2.016 mencionado antes, se obtuvo 1-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamina (una forma libre del compuesto de Ejemplo 2.012 en la Tabla siguiente).

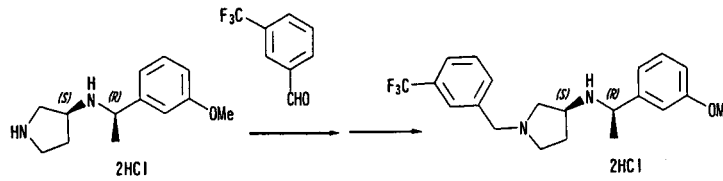
35 (2) En 2 ml de tolueno se suspendieron 100 mg de 1-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamina, 52 mg de ácido fenil borónico y 78 mg de carbonato de potasio, y se ventiló gas nitrógeno durante 5 minutos. Después de añadir 32 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio a la mezcla, la mezcla de reacción se agitó bajo flujo de nitrógeno a 100 °C durante la noche. Después de reposo para enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) obteniendo 46 mg de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(6-fenilpirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]amina.

40 (3) En 1 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 46 mg de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(6-fenilpirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]amina, se añadieron 0,2 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M-dioxano, y la mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con éter y se secaron obteniendo 41 mg de diclorhidrato de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(6-fenilpirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]amina (Ejemplo 3.018 en la Tabla A3 siguiente).

Ejemplos 3.019 a 3.022

50 Del mismo modo que en el Ejemplo 3.018 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 3.019 a 3.022 en la Tabla A3 siguiente.

Ejemplo 4.001



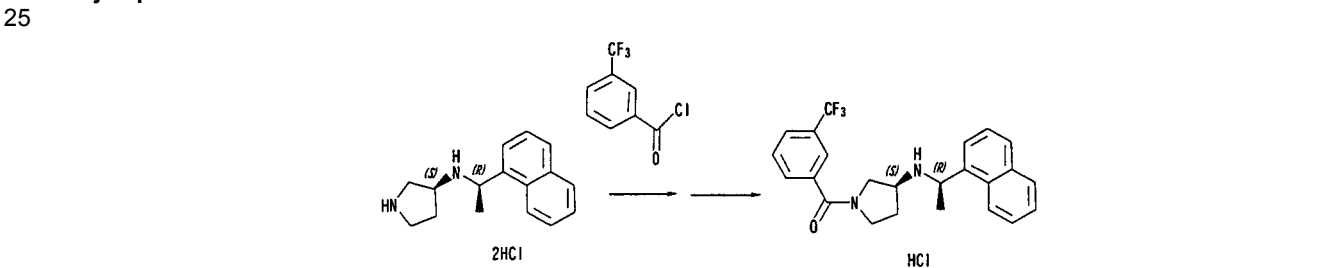
5 (1) A una suspensión de 176 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidina, 110 mg de (3-trifluorometil)benzaldehído y 636 mg de triacetoxiborohidruro de sodio en 10 ml de cloruro de metileno se añadieron varias gotas de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, se eliminó el disolvente, y a continuación, el residuo se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo= 10:1) obteniendo 91,2 mg de (R)-1-(3-metoxifenil)etil-[(S)-1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]amina.

15 (2) En 10 ml de acetato de etilo se disolvieron 91,2 mg de (R)-1-(3-metoxifenil)etil-[(S)-1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]amina, y se añadió 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo, y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se evaporó, se añadió al residuo dietil éter, y después de recoger los precipitados por filtración, se lavó con dietil éter y se secó obteniendo 70,4 mg de (R)-1-(3-metoxifenil)etil-[(S)-1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-il]amina diclorhidrato (Ejemplo 4.001 en la Tabla B siguiente).

Ejemplos 4.002 a 4.038

20 Del mismo modo que en el Ejemplo 4.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 4.002 a 4.038 en la Tabla B siguiente.

Ejemplo 5.001



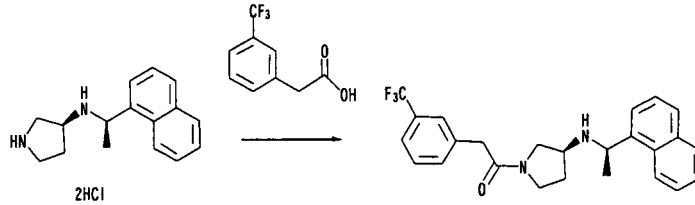
30 (1) Después de enfriar una suspensión de 156,6 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina en 5 ml de cloruro de metileno hasta 0 °C, se añadieron a la suspensión 208,6 mg de cloruro de (3-trifluorometil)benzoilo y 210 µl de trietilamina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por
35 cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=2:1→0:1) obteniendo 210 mg de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-1-(3-trifluorometil)benzoilpirrolidina. MS·APCI (m/z): 413 [M+H]⁺

40 (2) En 10 ml de cloroformo se disolvieron 210 mg de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-1-(3-trifluorometil)benzoilpirrolidina, se añadió a la solución 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo dietil éter, y después de recoger los precipitados por filtración, este se lavó con dietil éter y se secó obteniendo 187,1 mg de clorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-1-(3-trifluorometil)benzoilpirrolidina (Ejemplo 5.001 en la Tabla C siguiente).

Ejemplos 5.002 a 5.016

45 Del mismo modo que en el Ejemplo 5.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 5.002 a 5.016 en la Tabla C siguiente.

Ejemplo 5.017

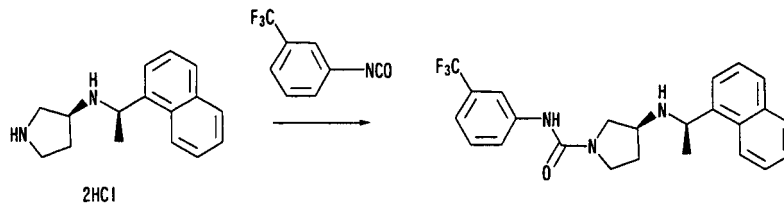


A solución de 125,3 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina en 5 ml de DMF se añadieron 81,6 mg de ácido (3-trifluorometil)fenilacético, 84,3 mg de clorhidrato de 1-[3-(dimetilaminopropil)]-3-etilcarbodiimida, 67,3 mg de 1-hidroxibenzotriazol, y 153 µl de trietilamina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se lavó con agua y a continuación se secó, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de capa fina (cloroformo:metanol=19:1) obteniendo 145,7 mg de (S)-3-[(R)-(naftalen-1-il)etilamino]-1-(3-trifluorometil)-fenilacetilpirrolidina (Ejemplo 5.017 en la Tabla C siguiente).

Ejemplos 5.018 a 5.056

Del mismo modo que en el Ejemplo 5.017 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 5.018 a 5.056 en la Tabla C siguiente.

Ejemplo 6.001

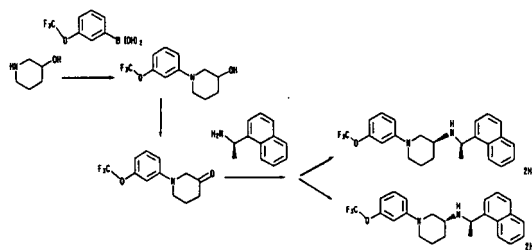


A una suspensión de 94 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron 56 mg de (3-trifluorometil)fenilisocianato y 140 µl de trietilamina, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de capa fina (cloroformo:metanol=19:1) obteniendo 125,2 mg de (3-trifluorometil)fenilamida del ácido (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-carboxílico (Ejemplo 6.001 en la Tabla siguiente).

Ejemplo 6.002

Del mismo modo que en el Ejemplo 6.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos del Ejemplo 6.002 en la Tabla C siguiente.

Ejemplo 7.001



(1) A una solución de 3,03 g de 3-hidroxipiperidina y 12,4 g de ácido 3-(trifluorometoxi)fenilborónico disuelto en 150 ml de cloruro de metileno se añadieron 5,45 g de acetato de cobre hidratado, 7 ml de trietilamina y 15 g de Tamices Moleculares 4A (polvo), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de filtrar la mezcla de reacción, se añadieron a la mezcla una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo y la mezcla

se agitó, a continuación, se separaron por filtración de nuevo los materiales insolubles. Se separó el filtrado, la fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo=10:1→2:1) obteniendo 526 mg de 1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-ol. MS·APCI (m/z): 262 [M+H]⁺

5 (2) Se enfriaron 50 ml de una solución de 351 µl de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno hasta -60 °C, se añadieron 357 µl de DMSO gota a gota a la solución, y la mezcla se agitó a -60 °C durante 10 minutos. A la mezcla anterior se añadió gota a gota una solución de 526 mg de 1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-ol disuelto en 10 ml de cloruro de metileno, se añadieron otros 2,05 ml de trietilamina gota a gota a la mezcla anterior, y a continuación, se agitó la mezcla resultante durante 16 horas mientras se elevaba la temperatura de la misma de forma gradual hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró obteniendo 1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-ona.

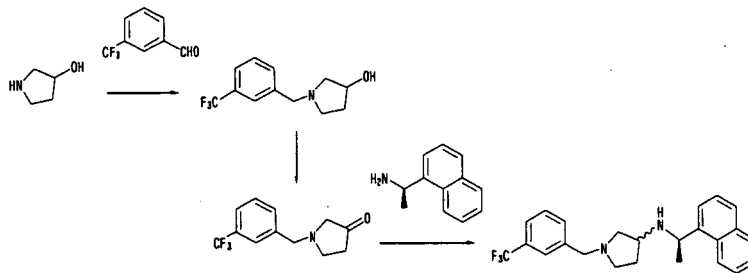
15 (3) A una solución de 158 mg del compuesto obtenido en el punto (2) mencionado antes disuelto en 5 ml de cloruro de metileno se añadieron 85,6 mg de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación, se añadieron a la mezcla 115 µl de ácido acético y 530 mg de triacetoxi borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de capa fina (hexano:acetato de etilo=10:1→4:1) y cromatografía sobre gel de sílice de capa fina NH (hexano:acetato de etilo=10:1→4:1) obteniendo (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(3-trifluorometoxifenil)-piperidin-3-il]amina y (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(R)-1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-il]amina, respectivamente.

25 (4) Se disolvieron cada una de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-il]amina y (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(R)-1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-il]amina obtenida en el punto (3) mencionado antes en 10 ml de acetato de etilo, se añadió a la misma 1 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo dietil éter, la mezcla se lavó y se secó obteniendo 23 mg de diclorhidrato de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(S)-1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-il]amina (Ejemplo 7.001(a) en la Tabla EF siguiente) y 38 mg de diclorhidrato de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[(R)-1-(3-trifluorometoxifenil)piperidin-3-il]amina (Ejemplo 7.001(b) en la Tabla siguiente), respectivamente.

Ejemplos 7.002 a 7.007

35 Del mismo modo que en el Ejemplo 7.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 7.002 a 7.007 en las Tablas EF siguientes.

Ejemplo 8.001



40 (1) A una solución de 2,61 g de 3-trifluorometilbenzaldehído disuelto en 200 ml de cloruro de metileno se añadieron 1,31 g de 3-pirrolidinol, la mezcla se agitó a temperatura ambiente un momento, luego se añadieron a la mezcla 1,3 ml de ácido acético y 4,77 g de triacetoxi borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para hacerla básica y se añadió cloroformo a la mezcla y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró obteniendo 3,34 g de 1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-ol. MS·APCI (m/z): 246 [M+H]⁺

50 (2) Se enfriaron 100 ml de una solución de 2,38 ml de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno hasta -60 °C, se añadieron 2,42 ml de DMSO gota a gota a la solución, y la mezcla se agitó a -60 °C durante 10 minutos. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de 3,34 g de 1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-ol disuelto en 25 ml de cloruro de metileno, se añadieron gota a gota a la misma otros 13,9 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 horas mientras su temperatura se eleva de forma gradual hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=5:1→2:1) obteniendo 2,82 g de 1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidin-3-ona.

MS·APCI (m/z): 244 [M+H]⁺

(3) A una solución de 507 mg de a 1-(3-trifluorometil-bencil)pirrolidin-3-ona disuelta en 14 ml de tetrahidrofurano se añadieron 320 mg de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, y la mezcla se agitó. A la mezcla en solución se añadieron 800 mg de tetraisopropóxido de titanio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, a continuación, se añadieron a la mezcla 105 mg de borohidruro de sodio y 3 ml de metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió amoníaco acuoso, la mezcla se agitó, los materiales insolubles se separaron por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo se añadieron cloroformo y agua, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol= 50:1→9:1) y cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (acetato de etilo:hexano=1:4) obteniendo 443 mg de (R)-1-(naftalen-1-il)etil-[[1-(3-trifluorometilbencil)pirrolidina]-3-il]amina (la Tabla EF siguiente, Ejemplo 8.001). MS·APCI (m/z): 399 [M+H]⁺

Ejemplos 8.002 a 8.011

Del mismo modo que en el Ejemplo 8.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 8.002 a 8.011 en la Tabla EF siguiente.

Ejemplos 9.001 a 9.012

Del mismo modo que en el Ejemplo 5.017 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 9.001 a 9.012 en la Tabla X siguiente.

Ejemplos 9.013 a 9.015

Del mismo modo que en el Ejemplo 5.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 9.013 a 9.015 en la Tabla X siguiente.

Ejemplos 10.001 a 10.007

Del mismo modo que en el Ejemplo 1.082 mencionado antes, se obtuvieron los de los Ejemplos 10.001 a 10.007 en la Tabla X siguiente.

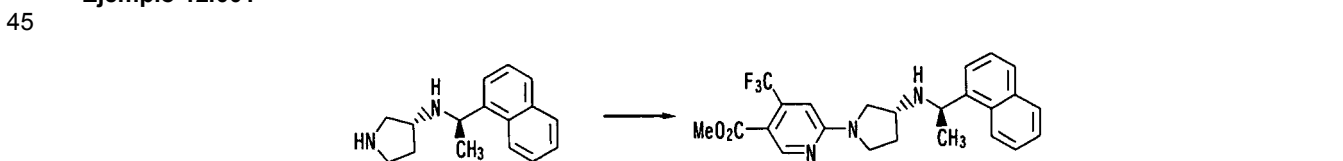
Ejemplos 11.001 a 11.004

Del mismo modo que en el Ejemplo 3.001 mencionado antes, se obtuvieron los de los Ejemplos 11.001 a 11.004 en la Tabla X siguiente.

Ejemplos 11.005 a 11.080

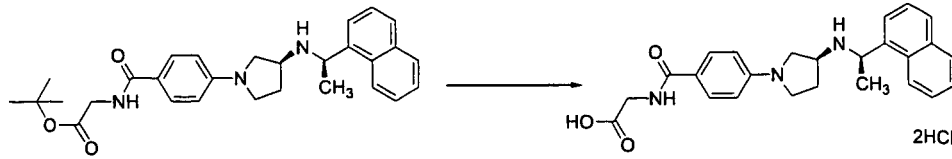
Del mismo modo que en el Ejemplo 3.017 mencionado antes, se obtuvieron los de los Ejemplos 11.005 a 11.080 en la Tabla X siguiente.

Ejemplo 12.001



A una solución de 157 mg de diclorhidrato de (R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina y 120 mg de 6-cloro-4-(trifluorometil)-nicotinato de metilo en 5 ml de dioxano se añadieron 346 mg de carbonato de potasio, y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 día. Adicionalmente, la mezcla de reacción se irradió a 140 °C durante 1 hora usando un sistema de reacción de Microondas, y a continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. A la mezcla se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=80:20→50:50), y a continuación, se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de capa fina NH (hexano:acetato de etilo=67:33) obteniendo 6-[(R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]-4-trifluorometilnicotinato de metilo (la Tabla siguiente, Ejemplo 12.001).

Ejemplo 12.002

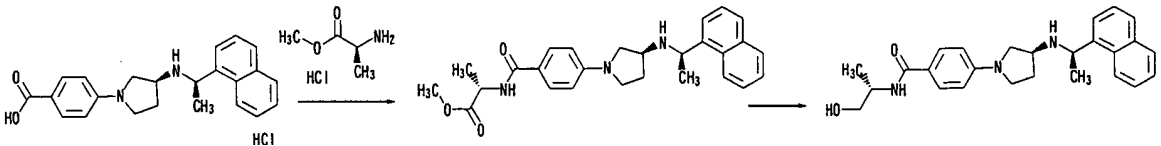


2HCl

5 (1) A 74,5 mg de N-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)ilamino]pirrolidin-1-il]benzoilglicina tert-butilo del Ejemplo 3.016 se añadieron varias gotas de cloroformo, y se disolvieron en esta, y a continuación, se añadieron a la mezcla 10 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 19 horas. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por LC/MS, y se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice de capa fina (cloroformo:metanol: ácido acético=70:30:3) obteniendo N-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)ilamino]pirrolidin-1-il]benzoilglicina.

10 (2) A N-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)ilamino]pirrolidin-1-il]benzoilglicina obtenida por el punto (1) mencionado antes se añadieron 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y la mezcla se agitó un momento. El disolvente se evaporó, y a continuación se añadió tolueno y se evaporó. Se disolvieron totalmente 48 mg del polvo amarillento pálido resultante en una pequeña cantidad de metanol y cloroformo, y se añadió al mismo isopropil éter para cristalizar el producto obteniendo 41 mg de clorhidrato de N-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)ilamino]pirrolidin-1-il]benzoilglicina (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.002).

Ejemplo 12.003



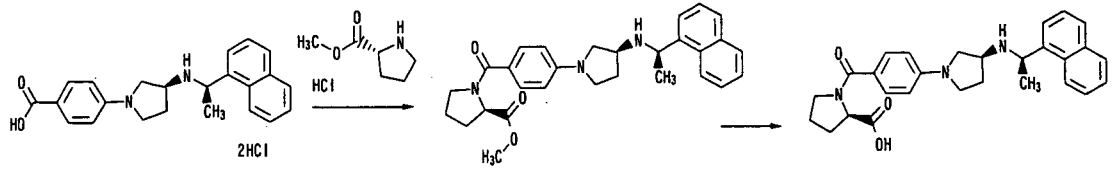
20 (1) A una solución de 150 mg de clorhidrato de ácido 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoico del Ejemplo 3.001 y 58 mg de clorhidrato de éster metílico de (1)-alanina en 5 ml de DMF se añadieron 163 mg de clorhidrato de 1-[3-(dimetilaminopropil)]-3-etilcarbodiimida, 115 mg de 1-hidroxibenzotriazol y 125 µl de trietilamina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó y a continuación se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida, a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo=65:35→35:65) obteniendo 31,9 mg de N-[(S)-1-metoxicarboniletil]-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida. MS-APCI (m/z):446[M+H]

30 (2) En 1 ml de THF se disolvieron 31,9 mg de N-[(S)-1-metoxicarboniletil]-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzamida, se añadieron a la misma 3,0 mg de borohidruro de litio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se añadió cloroformo a la mezcla y la mezcla se agitó y a continuación se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se evaporó, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de capa fina NH (cloroformo:metanol=95:5) obteniendo 14,7 mg de N-[(S)-1-hidroxiopropan-2-il]-4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)ilamino]pirrolidin-1-il]benzamida (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.003).

Ejemplos 12.004 a 12.008

40 Del mismo modo que en el Ejemplo 12.003 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 12.004 a 12.008 en la Tabla X siguiente.

Ejemplo 12.009



45 (1) A una solución de 200 mg de clorhidrato del ácido 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoico y

99,4 mg de metil éster de (d)-prolina en 5 ml de DMF se añadieron 230 mg de clorhidrato de 1-[3-(dimetilaminopropil)]-3-etilcarbodiimida, 162 mg de 1-hidroxi-benzotriazol y 176 µl de trietilamina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó y a continuación se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo=65:35→35:65) obteniendo 161,0 mg de metil éster de (d)-1-[4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoil]prolina.

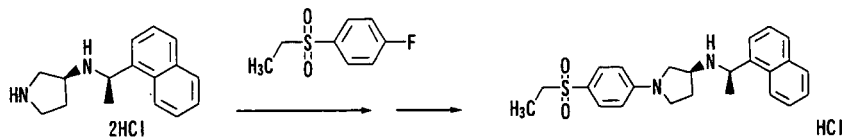
MS·APCI (m/z): 472 [M+H]

(2) En 3 ml de etanol se disolvieron 80,5 mg de metil éster de (d)-1-[4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoil]prolina, se añadieron a la solución 171 µl de una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Después de concentrar la mezcla de reacción, se añadieron al residuo 2 ml de agua, y se añadieron al mismo otros 171 µl de ácido clorhídrico 2N. Los sólidos precipitados se filtraron y se secaron obteniendo 39,0 mg de (d)-1-[4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]benzoil]prolina (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.009).

Ejemplos 12.010 a 12.016

Del mismo modo que en el Ejemplo 12.009 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 12.010 a 12.016 en la Tabla X siguiente.

Ejemplo 12.017



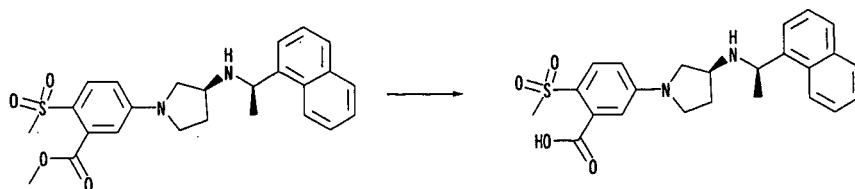
(1) A una solución de 150 mg de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina y 108 mg de 4-fluorofeniletilsulfona en 2 ml de DMSO se añadieron 263 mg de carbonato de potasio, y la mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se evaporó, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo=80:20→40:60) obteniendo 132,5 mg de 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]feniletilsulfona. MS·APCI (m/z) : 409 [M+H]

(2) En una mezcla de disolventes que comprende 2 ml de acetato de etilo y 1 ml de cloroformo se disolvieron 132,5 mg de 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]feniletilsulfona, se añadieron a la misma 0,8 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4N en dioxano, y los sólidos precipitados se filtraron y se secaron. Esto se recristalizó en etanol obteniendo 40,0 mg de clorhidrato de 4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-il]feniletilsulfona (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.017).

Ejemplos 12.018 a 12.023

Del mismo modo que en el Ejemplo 12.017 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 12.018 a 12.023 en la Tabla X siguiente.

Ejemplo 12.024



(1) Del mismo modo que en el Ejemplo 12.017 mencionado antes, se obtuvo (S)-1-(4-metanosulfonil-3-metoxicarbonil)-fenilpirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina.

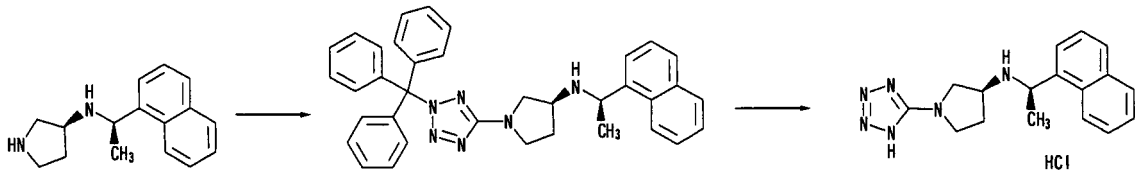
(2) En 2 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 70 mg de (S)-1-(4-metanosulfonil-3-metoxicarbonil)fenilpirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina, se añadieron a la misma 0,32 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche mientras se elevaba gradualmente la temperatura

hasta temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadieron 0,32 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante medio día y a continuación se calentó bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1N. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y a continuación con diisopropil éter, y se secó obteniendo 50 mg de (S)-1-(3-carboxi-4-metanosulfonyl)fenilpirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.024).

Ejemplos 12.025 a 12.027

Del mismo modo que en el Ejemplo 12.024 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 12.025 a 12.027 en la Tabla X siguiente.

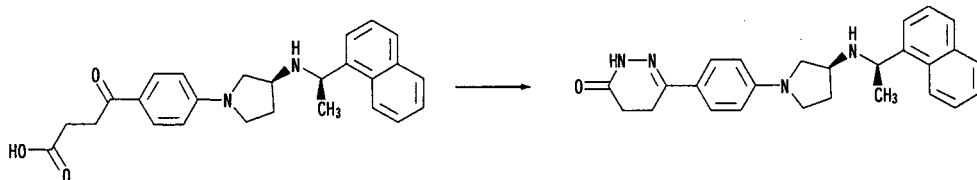
Ejemplo 12.028



(1) Del mismo modo que en el Ejemplo mencionado antes 1.082(1), se obtuvo (S)-1-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina. MS·APCI (m/z): 627 [M+H]⁺

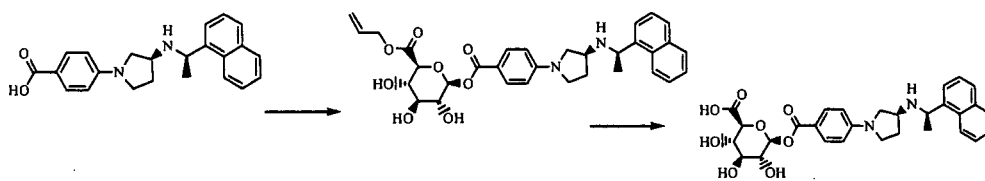
(2) Una mezcla de 361 mg de (S)-1-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina además de 1 ml de agua y una solución de ácido clorhídrico 4M-dioxano se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. Al residuo obtenido concentrando a presión reducida se añadió etanol, y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida. Al residuo se añadió éter, y el sólido se pulverizó y recogió por filtración. Recristalizando en etanol, se obtuvieron 185 mg de clorhidrato de (S)-1-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.028).

Ejemplo 12.029



En 1 ml de etanol se disolvieron 70 mg de (S)-1-(3-carboxi-1-oxopropil)fenilpirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina que se obtuvo en Ejemplo 12.025 mencionado antes y 8 µl de hidrazina hidratada, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y, a un sólido obtenido por concentración a presión reducida se añadieron 0,5 ml de acetato de etilo y 4 ml de éter. El sólido se pulverizó, se recogió por filtración, y se secó obteniendo 31 mg de (S)-1-(3-oxo-4,5-dihidro-2H-piridazin-6-il)fenil-pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina (la Tabla X siguiente, Ejemplo 12.029).

Ejemplo 12.030



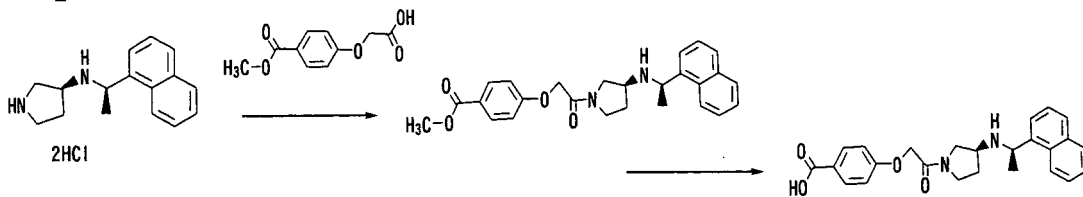
(1) Se añadió tolueno a 4,37 g de (S)-1-(4-carboxifenil)-pirrolidin-3-il-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amina de Ejemplo 1.001 mencionado antes, 1,42 g de alil éster de ácido D-glucurónico y 3,18 g de trifetilfosfina, y la mezcla se concentró a presión reducida y se evaporó hasta sequedad. A la mezcla se añadieron 100 ml de tetrahidrofurano, y a la mezcla se añadieron gota a gota 2,39 ml de azodicarboxilato de diisopropilo durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo y agitación. La mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, y el residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol)

obteniendo 715 mg de 2-[4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]-aminopiperidin-1-il]-benzoil]-D-glucuronato de alilo.

MS·APCI (m/z) : 577 [M+H]⁺

- 5 (2) En 6 ml de tetrahidrofurano se disolvieron 615 mg de 2-[4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino-piperidin-1-il]-benzoil]-D-glucuronato de alilo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo y en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadieron 91 µl de pirrolidina, y a continuación, 123 mg de tetraquitrifenilfosfina paladio, y se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos. El residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por LC-MS. Se añadió éter al sólido obtenido, se pulverizó el sólido, se recogió por filtración, y se secó obteniendo 220 mg de ácido 2-[4-[(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]aminopiperidin-1-il]-benzoil]-D-glucurónico (Ejemplo 12.030 en la Tabla X siguiente). (Pureza HPLC: 67,7 %)

Ejemplo 12.031

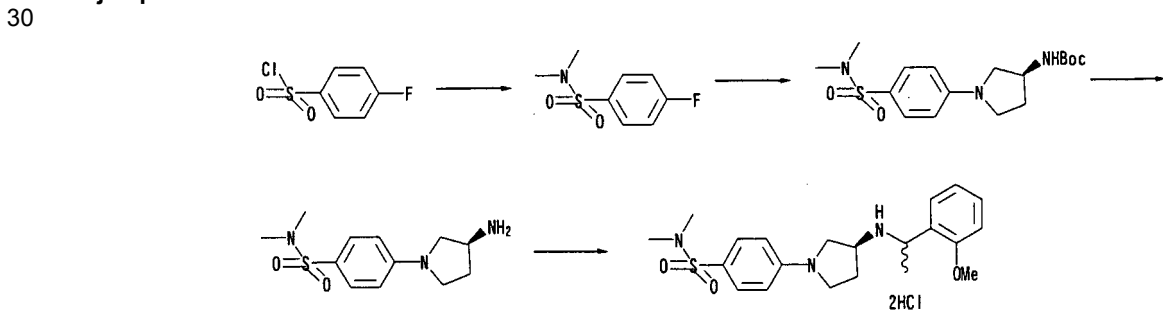


- 15 (1) Del mismo modo que en el Ejemplo 5.017, se obtuvo 1-(4-metoxi-carbonilfenoxiacetil)-(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina.

20 MS·APCI (m/z): 433 [M+H]⁺

- 25 (2) A una solución de 250 mg de 1-(4-metoxycarbonil-fenoxiacetil)-(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-pirrolidina en 5 ml de etanol se añadieron 0,64 ml de una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Por otro lado, la mezcla se calentó bajo reflujo durante la noche, y la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron al residuo 2 ml de agua, y se añadieron adicionalmente 0,64 ml de ácido clorhídrico 2N al mismo y el sólido precipitado se filtró y se secó obteniendo 26 mg de 1-(4-carboxilfenoxiacetil)-(S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina (Ejemplo 12.031 en la Tabla X siguiente).

Ejemplo 13.001



- 35 (1) Una solución de 50 g cloruro de cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo en 250 ml de THF se enfrió hasta 0 °C, y a continuación, se añadieron gota a gota a la misma 100 ml de una solución acuosa al 50 % de dimetilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó y a continuación se separaron los líquidos. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó, el disolvente se evaporó, y se añadieron al residuo diisopropil éter y hexano. A continuación, los precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con hexano obteniendo 49,9 g de 4-fluoro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.

- 40 (2) En 600 ml de DMSO se suspendieron 25 g de (S)-(-)-3-(terc-butoxicarboniloamino)pirrolidina, 47,9 g de 4-fluoro-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 139 g de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 día. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, se agitó la mezcla resultante y se separaron los líquidos. La fase orgánica se lavó con agua, y a continuación se secó, y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en cloroformo, se añadió al mismo gel de sílice NH y la mezcla se dejó reposar un momento, y se separó el gel de sílice por filtración. El gel de sílice se lavó adicionalmente con acetato de etilo. El filtrado y la solución de lavado se reunieron, y el residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=80:20 → 67:33) obteniendo 8,39 g de [(S)-1-(4-dimetilsulfamoilfenil)-pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. MS·APCI (m/z): 370 [M+H]⁺

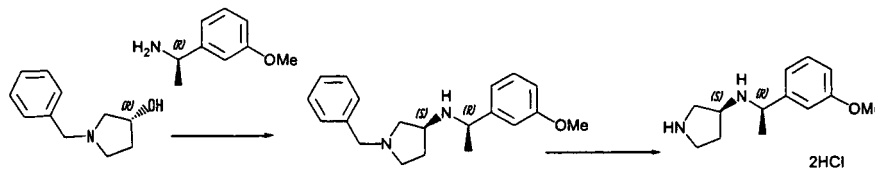
(3) En acetato de etilo se disolvieron 8,39 g de [(S)-1-(4-dimetilsulfamoilfenil)-pirrolidin-3-il]-carbamato de terc-butilo, se añadieron a la misma 200 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evaporó, y a continuación, se añadió al residuo dietil éter, y los precipitados se recogieron por filtración obteniendo diclorhidrato de 4-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. Al diclorhidrato de 4-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida obteniendo 5,85 g de 4-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. MS·APCI (m/z): 270 [M+H]⁺

(4) A una solución de 54 mg de 4-[(S)-3-aminopirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida y 30 mg de 2-metoxiacetofenona en 1 ml de THF se añadieron 85 mg de isopropóxido de titanio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Adicionalmente, se añadieron 12 mg de borohidruro de sodio a la mezcla de reacción, y a continuación, se añadieron a la mezcla 0,3 ml de metanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 0,5 ml de solución acuosa al 28 % de amoníaco, la mezcla se agitó, y a continuación, se separaron los materiales insolubles y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por LC/MS obteniendo 61 mg de 4-[(S)-3-[1-(2-metoxifenil)etilamino]pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida. La 4-[(S)-3-[1-(2-metoxifenil)etilamino]pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida se disolvió añadiendo 1 ml de terc-butanol, se añadieron a la misma 0,15 ml de ácido clorhídrico acuoso 2M, y después de agitar la mezcla, esta se secó por congelación obteniendo diclorhidrato de 4-[(S)-3-[1-(2-metoxifenil)etilamino]pirrolidin-1-il]-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (la Tabla Y siguiente, Ejemplo 13.001).

Ejemplos 13.002 a 13.003

Del mismo modo que en el Ejemplo 13.001 mencionado antes, se obtuvieron los compuestos de los Ejemplos 13.002 a 13.003 en la Tabla Y siguiente.

Ejemplo de referencia 1.001



(1) A una solución de 8,0 g de (R)-1-bencil-3-pirrolidinol y 16,5 ml de diisopropiletilamina disueltos en 400 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una solución de 13,4 g de ácido trifluorometanosulfónico anhidro en 50 ml de cloruro de metileno a -20 °C o menos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos mientras se mantenía a -20 °C, a continuación, se añadió gota a gota a la mezcla a -20 °C o menos una solución de 9,88 g de (R)-1-(3-metoxifenil)etilamina en 100 ml de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol=1:0→50:1) y cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo=25:1→10:1) obteniendo 3,98 g de (S)-1-bencil-3-((R)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirrolidina. MS·APCI (m/z): 311 [M+H]⁺

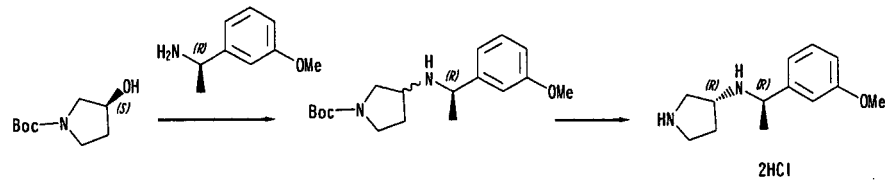
(2) A una solución de 3,67 g de (S)-1-bencil-3-pirrolidin-3-il)-[(R)-1-(3-metoxifenil)etil]amina disuelta en 100 ml de metanol se añadieron 830 mg de hidróxido de paladio y 8,85 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 304 kPa a temperatura ambiente durante 3 días. Se separó el hidróxido de paladio, y el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió metanol, y los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con metanol y se secaron obteniendo 1,14 g de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidina (la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, Ejemplo de referencia 1.001).

Ejemplo de referencia 1.002

(1) Usando 8,0 g de (S)-1-bencil-3-pirrolidinol como compuesto de partida, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1.001 (1) obteniendo 4,36 g de (R)-1-bencil-3-((R)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirrolidina. MS·APCI (m/z): 311 [M+H]⁺

(2) Usando (R)-1-bencil-3-((R)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirrolidina, se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el Ejemplo de referencia 1.001 (2) obteniendo diclorhidrato de (R)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidina (Ejemplo de referencia 1.002 en la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente).

Ejemplo de referencia 1.003



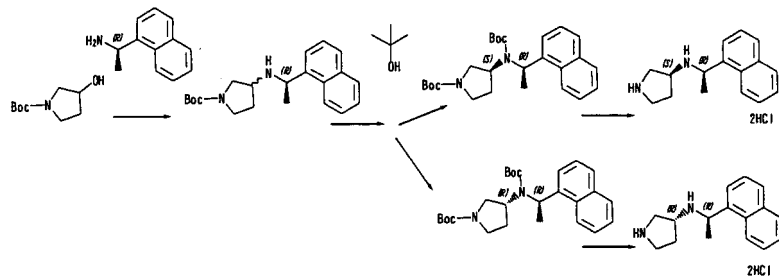
5 (1) A una solución de 25 g de (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 25,9 g de diisopropil-etilamina disuelta en 500 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota 100 ml de una solución de 49 g de ácido trifluorometanosulfónico anhidro en cloruro de metileno a -20 °C o inferior. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos mientras se mantenía a -20 °C, y a continuación, a la mezcla se añadieron gota a gota 100 ml de una solución de 24,2 g de (R)-1-(3-metoxifenil)etilamina en cloruro de metileno a -20 °C o inferior, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 2:1→1:2) obteniendo 19,32 g de 3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

15 (2) A una solución de 19,32 g de 3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo disuelto en 30 ml de cloroformo se añadieron 300 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo, y se recrystalizaron en metanol y tetrahidrofurano dos veces obteniendo 8,54 g de diclorhidrato de (R)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidina (la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, Ejemplo de referencia 1.003).

Ejemplo de referencia 1.004

25 Usando (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, se llevaron a cabo los mismos procedimientos que en el Ejemplo de referencia 1.003 (1) y (2) obteniendo diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)etilamino]pirrolidina (Ejemplo de referencia 1.004 en la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente).

Ejemplo de referencia 1.005



30 (1) A una solución de 25 g de 3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 25,9 g de diisopropil-etilamina disuelta en 250 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una solución de 49 g de ácido trifluorometanosulfónico anhidro en 50 ml de cloruro de metileno a -20 °C o menos. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos mientras se mantenía a -20 °C, y a la mezcla se añadieron gota a gota 125 ml de una solución de 27,4 g de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina en cloruro de metileno a -20 °C o menos, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y el disolvente se evaporó, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1→1:1) obteniendo 25,8 g de (R)-3-[1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS·APCI (m/z): 341 [M+H]⁺

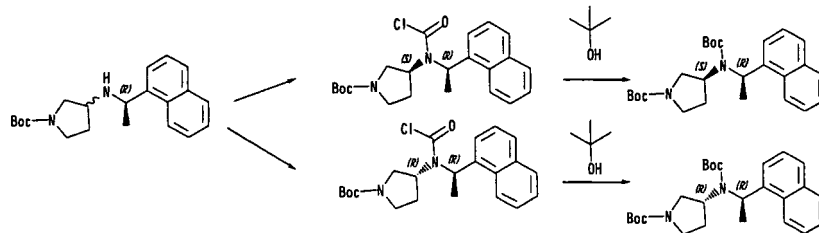
35 (2) A una solución de 36,3 g de trifosgeno disuelto en 600 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una solución de 62,50 g de (R)-3-[1-(naftalen-1-il)etil-amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 76,4 ml de trietilamina en 250 ml de cloruro de metileno a -20 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió agua, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, y el disolvente se evaporó. Al residuo se añadieron 1,48 l de terc-butanol y 50 ml de diisopropil-etilamina, y la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=10:1→8:1) obteniendo 24,98 g de (S)-3-[terc-butoxicarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 26,83 g de (R)-3-[terc-butoxicarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, respectivamente.

5 (3) A una solución de 28,9 g de (S)-3-[terc-butoxicarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo disuelto en 60 ml de cloroformo se añadieron gota a gota 116 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con dietil éter, cristalizaron en etanol-dietil éter, se lavaron con dietil éter y se secaron obteniendo 22,38 g de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina (Ejemplo de referencia 1.005(a) en la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente).

10 Además, usando 21,8 g de (R)-3-[terc-butoxicarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, se llevó a cabo el mismo procedimiento obteniendo 15,92 g de diclorhidrato de (R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidina (el Ejemplo de referencia 1.005(b) siguiente).

15 **Ejemplo de referencia 1.006**

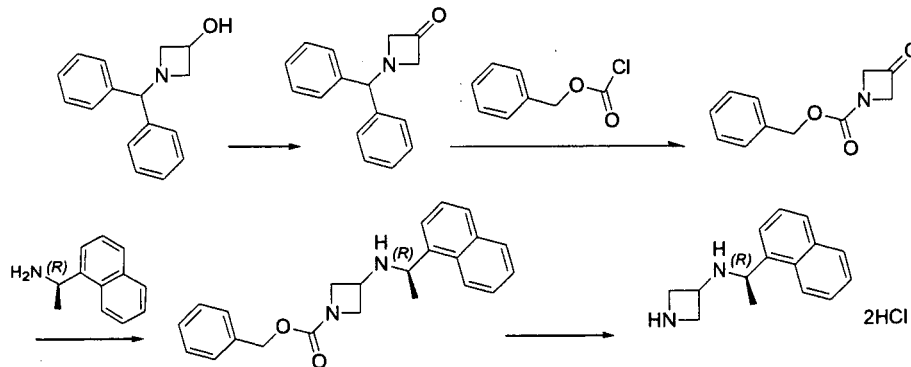


20 (1) A una solución de 14,9 g de trifosgeno disuelto en 400 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una solución que contenía 25,68 g de (R)-3-[1-(naftalen-1-il)etilamino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (el compuesto obtenido en el Ejemplo de referencia 1.005 (1) mencionado antes) y 31,5 ml de trietilamina en 100 ml de cloruro de metileno a -20 °C. Adicionalmente, se añadieron al mismo 7,5 g de trifosgeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=6:1→2:1) obteniendo 10,63 g de (S)-3-[clorocarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y 9,22 g de (R)-3-[clorocarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo mostrados en la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, respectivamente.

30 (2) A 18,52 g de (S)-3-[clorocarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo se añadió 1,0 litro de terc-butanol, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=10:1) obteniendo 9,24 g de (S)-3-[terc-butoxicarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (el Ejemplo de referencia 1.006(a) siguiente).

35 Además, usando 15,58 g de (R)-3-[cloro-carbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, se llevó a cabo el mismo procedimiento que se ha citado antes obteniendo 7,03 g de (R)-3-[terc-butoxicarbonil-[(R)-1-(naftalen-1-il)etil]amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, Ejemplo de referencia 1.006(b)).

40 **Ejemplo de referencia 2.001**



45 (1) Se sintetizó 1-benzhidrilazetidín-3-ona por el mismo procedimiento que se describe en la bibliografía (CHEM LETT 1999 (7) 605-606).

Es decir, a una solución de 27,27 g de 1-benzhidrilazetan-3-ol disuelto en 225 ml de dimetilsulfóxido se añadieron 135,5 ml de trietilamina, se añadieron a la misma 59,80 g de complejo de trióxido de azufre-piridina bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=15:1) obteniendo 21,35 g de 1-benzhidrilazetidín-3-ona.

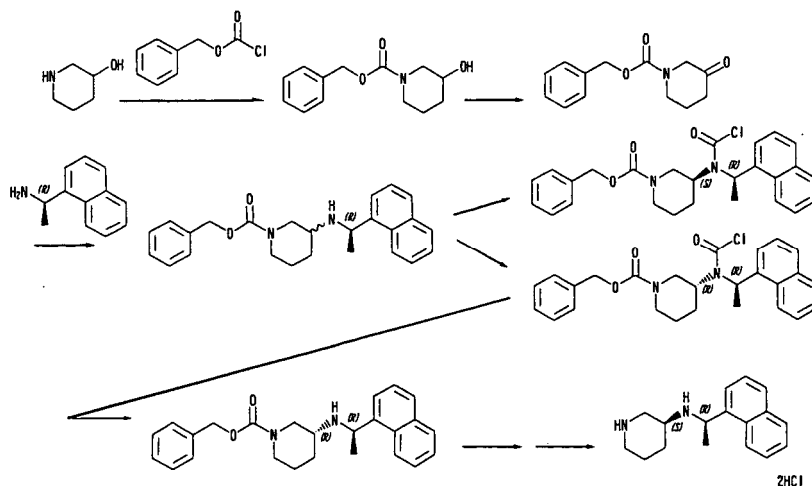
(2) A una solución de 5,0 g de 1-benzhidrilazetidín-3-ona disuelta en 75 ml de tolueno se añadieron 2,98 ml de cloruro de benciloxicarbonilo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó, y a continuación, se añadieron al residuo agua y acetato de etilo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo= 19:1→4:1), y a continuación, se añadió al mismo hexano, y después de recoger el precipitado por filtración, este se lavó con hexano obteniendo 2,73 g de 3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo.

(3) A una solución de 8,51 g de 3-oxoazetidín-1-carboxilato de bencilo y 7,10 g de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina disuelta en 170 ml de cloruro de metileno, se añadieron a la solución 7,49 g de sulfato de magnesio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y a continuación, se añadieron a la misma 9,5 ml de ácido acético y 13,18 g de triacetoxi borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para hacer la mezcla básica, se añadió cloroformo a la misma y la mezcla se agitó, y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo=4:1→1:1) obteniendo 7,90 g de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-azetidín-1-carboxilato de bencilo.

(4) A una solución de 9,45 g de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]azetidín-1-carboxilato de bencilo disuelto en 190 ml de metanol, se añadió a la misma 1 g de paladio sobre carbón (10 % de humedad), y la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. Se separó paladio sobre carbón, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice NH (cloroformo:metanol=1:0→19:1) obteniendo 4,60 g de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]azetidina. A una solución de 4,60 g de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]azetidina disuelta en 30 ml de acetato de etilo, bajo enfriamiento con hielo, se añadieron gota a gota 13 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo, y la mezcla se agitó un momento.

Después de recoger los precipitados resultantes por filtración, el producto se recristalizó en metanol y hexano, y se lavaron con dietil éter obteniendo 5,86 g de diclorhidrato de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]azetidina (la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, Ejemplo de referencia 2.001).

Ejemplo de referencia 3.001



(1) A una mezcla en solución solución que contenía 33,5 g de 3-hidroxi-piperidina y 62,7 ml de trietilamina disueltos en 250 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una solución de 55,7 ml de cloruro de benciloxicarbonilo en 150 ml de cloruro de metileno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadieron un ácido cítrico acuoso saturado y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1→0:1) obteniendo 75,5 g de 3-hidroxipiperidín-1-carboxilato de bencilo.

MS·APCI (m/z): 236 [M+H]⁺

(2) Se enfriaron 800 ml de una solución de 52,4 ml de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno hasta -78 °C, se añadieron 53,2 ml de DMSO gota a gota a la solución, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. Se añadieron gota a gota a la mezcla una solución de 75,5 g de 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo disuelto en 200 ml de cloruro de metileno, y se añadieron gota a gota a la misma otros 293 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó durante 16 horas mientras se elevaba de forma gradual su temperatura hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró obteniendo 83,7 g de 1-benciloxicarbonil-3-piperidona. MS·APCI (m/z): 234 [M+H]⁺

(3) A una solución de 83,7 g de 1-benciloxicarbonil-3-piperidona disuelta en 1,2 litros de cloruro de metileno se añadieron 55,0 g de (R)-(+)-1-(1-naftil)etilamina, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron a la mezcla 69 ml de ácido acético y 160 g de triacetoxi borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción se añadió hidróxido de sodio acuoso para basificar la mezcla, y a continuación, se añadió a la mezcla cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo=4:1→0:1) obteniendo 98,7 g de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo. MS·APCI (m/z): 389 [M+H]⁺

(4) A una solución de 40,95 g de trifosgeno disuelto en 800 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una mezcla en solución que contenía 80,6 g de 3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo y 86,6 ml de trietilamina disuelta en 200 ml de cloruro de metileno a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se lavó con 200 ml de dietil éter, y el cristal recogido por filtración se recristalizó en cloroformo y dietil éter obteniendo 48,9 g de (R)-3-[cloro-carbonil-(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Adicionalmente, el filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo=8:1→0:1) obteniendo 5,82 g de (R)-3-[clorocarbonil-(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo y 14,5 g de (S)-3-[clorocarbonil-(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo.

(5) A una solución que contenía 54,6 g de (R)-3-[clorocarbonil-(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo disuelto en 700 ml de tetrahidrofurano se añadieron 350 ml de agua, y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 15 horas. Después de evaporar el tetrahidrofurano, se añadieron a la misma una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo, la mezcla se agitó y se separaron los líquidos. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano: acetato de etilo=4:1→0:1) obteniendo 24,3 g de (R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo. MS·APCI (m/z): 389 [M+H]⁺

(6) A una solución que contenía 24,2 g de (R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo disuelto en 250 ml de metanol se añadió 2,5 g de paladio sobre carbón (10 % de humedad), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 304 kPa a temperatura ambiente durante 40 horas. Se separó el paladio sobre carbón, y el disolvente se evaporó, el residuo se lavó con acetato de etilo-cloroformo (10:1), y se recogió por filtración obteniendo 15,3 g de (R)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-piperidina (la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, Ejemplo de referencia 3.001(a)). MS·APCI (m/z): 255 [M+H]⁺

(7) Usando 14,5 g de (S)-3-[clorocarbonil-(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo, se llevó a cabo el mismo tratamiento que en el punto (5) mencionado antes obteniendo 4,74 g de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo. MS·APCI (m/z): 389 [M+H]⁺

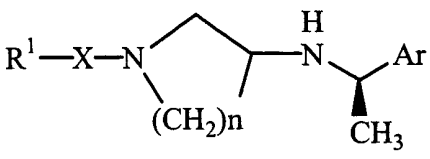
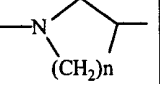
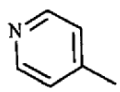
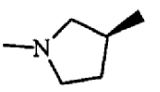
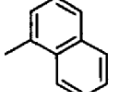
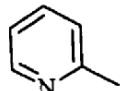
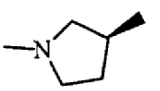
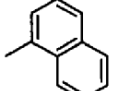
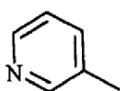
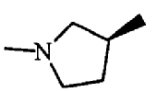
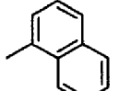
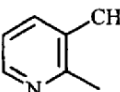
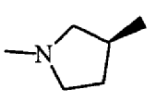
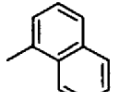
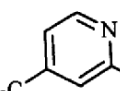
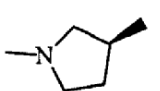
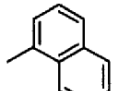
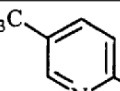
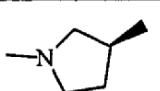
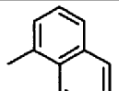
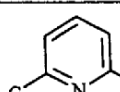
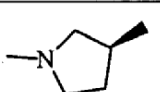
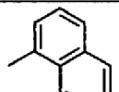
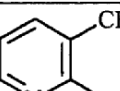
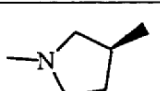
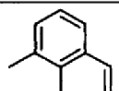
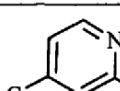
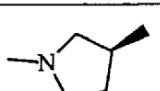
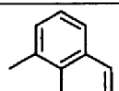
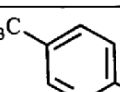
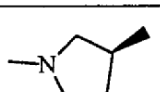
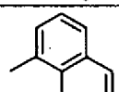
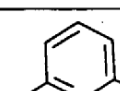
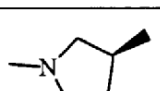
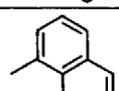
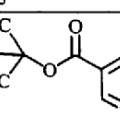
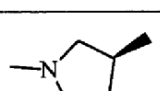
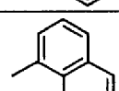
Por otro lado, usando 4,7 g de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidin-1-carboxilato de bencilo, se llevó a cabo el mismo tratamiento que en el punto (6) mencionado antes obteniendo 2,89 g de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidina. MS·APCI (m/z): 255 [M+H]⁺

(8) A una solución de 3,46 g de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]piperidina disuelta en 15 ml de metanol se añadieron gota a gota 20 ml de una solución de ácido clorhídrico 4M en acetato de etilo, y la mezcla se agitó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió al residuo dietil éter, se lavó y se secó obteniendo 3,33 g de diclorhidrato de (S)-3-[(R)-1-(naftalen-1-il)etilamino]-piperidina (la Tabla de Ejemplos de referencia siguiente, Ejemplo de referencia 3.001(b)). MS·APCI (m/z): 255 [M+H]⁺

Tabla A1

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.001				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
1.002				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
1.003				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
1.004				2HCl	MS·APCI: 381 [M+H] +
1.005				2HCl	MS·APCI: 385 [M+H] +
1.006				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +
1.007				Forma libre	MS·APCI: 385 [M+H] +
1.008				2HCl	MS·APCI: 385 [M+H] +
1.009				2HCl	MS·APCI: 335 [M+H] +
1.010				2HCl	MS·APCI: 335 [M+H] +
1.011				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.012				2HCl	MS·APCI: 342 [M+H] +
1.013				2HCl	MS·APCI: 342 [M+H] +
1.014				2HCl	MS·APCI: 331 [M+H] +
1.015				2HCl	MS·APCI: 331 [M+H] +
1.016				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
1.017				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
1.018				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
1.019				2HCl	MS·APCI: 342 [M+H] +
1.020				Forma libre	MS·APCI: 417 [M+H] +
1.021				Forma libre	MS·APCI: 431 [M+H] +
1.022				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +
1.023				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +

					
Ejemplo n.º	R¹-X-	 (CH₂) _n	-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.024				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H] +
1.025				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H] +
1.026				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H] +
1.027				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.028				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.029				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.030				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.031				2HCl	MS·APCI: 386 [M+H] +
1.032				2HCl	MS·APCI: 386 [M+H] +
1.033				2HCl	MS·APCI: 386 [M+H] +
1.034				2HCl	MS·APCI: 386 [M+H] +
1.035				Forma libre	MS·APCI: 418 [M+H] +

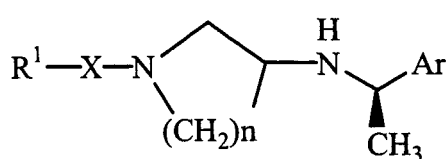
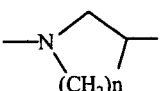
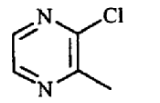
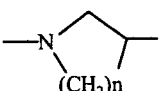
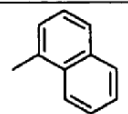
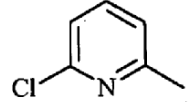
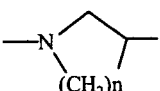
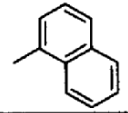
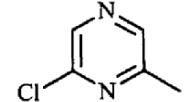
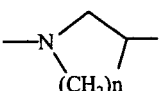
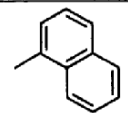
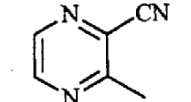
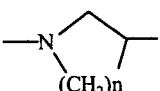
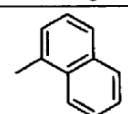
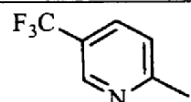
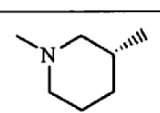
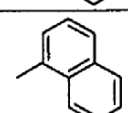
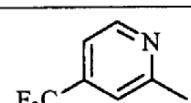
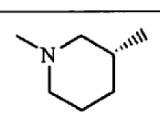
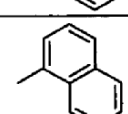
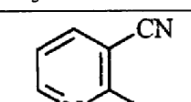
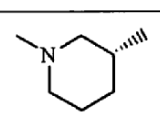
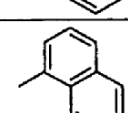
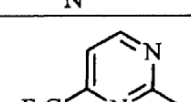
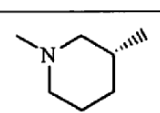
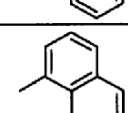
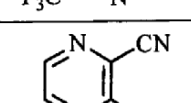
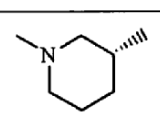
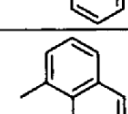
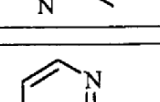
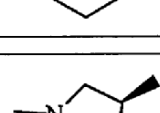
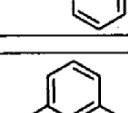
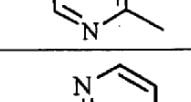
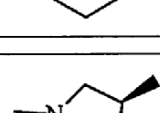
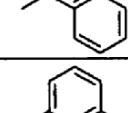
Ejemplo n.º					
	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.036				2HCl	MS·APCI: 319 [M+H] +
1.037				2HCl	MS·APCI: 385 [M+H] +
1.038				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +
1.039				2HCl	MS·APCI: 342 [M+H] +
1.040				2HCl	MS·APCI: 331 [M+H] +
1.041				2HCl	MS·APCI: 331 [M+H] +
1.042				2HCl	MS·APCI: 331 [M+H] +
1.043				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
1.044				2HCl	MS·APCI: 385 [M+H] +
1.045				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
1.046				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
1.047				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.048				Forma libre	MS·APCI: 417 [M+H] +
1.049				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H] +
1.050				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H] +
1.051				2HCl	MS·APCI: 343 [M+H] +
1.052				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.053				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.054				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.055				2HCl	MS·APCI: 352 [M+H] +
1.056				2HCl	MS·APCI: 386 [M+H] +
1.057				2HCl	MS·APCI: 386 [M+H] +
1.058				2HCl	MS·APCI: 348 [M+H] +
1.059				2HCl	MS·APCI: 319 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.060				2HCl	MS·APCI: 387 [M+H] +
1.061				2HCl	MS·APCI: 349 [M+H] +
1.062				2HCl	MS·APCI: 324 [M+H] +
1.063				2HCl	MS·APCI: 356 [M+H] +
1.064				2HCl	MS·APCI: 356 [M+H] +
1.065				2HCl	MS·APCI: 356 [M+H] +
1.066				2HCl	MS·APCI: 345 [M+H] +
1.067				2HCl	MS·APCI: 345 [M+H] +
1.068				2HCl	MS·APCI: 345 [M+H] +
1.069				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
1.070				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
1.071				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
1.072				2HCl	MS·APCI: 399 [M+H] +
1.073				2HCl	MS·APCI: 399 [M+H] +
1.074				2HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
1.075				2HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
1.076				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.077				2HCl	MS·APCI: 332 [M+H] +
1.078				2HCl	MS·APCI: 346 [M+H] +
1.079				2HCl	MS·APCI: 346 [M+H] +
1.080				2HCl	MS·APCI: 346 [M+H] +
1.081				2HCl	MS·APCI: 333 [M+H] +
1.082				HCl	MS·APCI: 359 [M+H] +
1.083				HCl	MS·APCI: 371 [M+H] +

Tabla A2

					
Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
2.001				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +
2.002				2HCl	MS·APCI: 352 [M+H] +
2.003				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +
2.004				2HCl	MS·APCI: 344 [M+H] +
2.005				2HCl	MS·APCI: 400 [M+H] +
2.006				2HCl	MS·APCI: 400 [M+H] +
2.007				2HCl	MS·APCI: 357 [M+H] +
2.008				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +
2.009				2HCl	MS·APCI: 358 [M+H] +
2.010				2HCl	MS·APCI: 319 [M+H] +
2.011				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
2.012				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +
2.013				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H-16] +
2.014				Forma libre	MS·APCI: 319 [M+H] +
2.015				2HCl	MS·APCI: 318 [M+H-16] +
2.016				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +
2.017				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +
2.018				2HCl	MS·APCI: 353 [M+H] +

Tabla A3

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
3.001				HCl	MS·APCI: 361 [M+H] +
3.002				HCl	MS·APCI: 361 [M+H] +
3.003				HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
3.004				HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
3.005				HCl	MS·APCI: 395 [M+H] +
3.006				HCl	MS·APCI: 379 [M+H] +
3.007				HCl	MS·APCI: 379 [M+H] +
3.008				2HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
3.009				2HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
3.010				2HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
3.011				2HCl	MS·APCI: 389 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
3.012				2HCl	MS·APCI: 388 [M+H] +
3.013				Forma libre	MS·APCI: 416 [M+H] +
3.014				3HCl	MS·APCI: 473 [M+H] +
3.015				3HCl	MS·APCI: 431 [M+H] +
3.016				Forma libre	MS·APCI: 474 [M+H] +
3.017				2HCl	MS·APCI: 404 [M+H] +
3.018				2HCl	MS·APCI: 395 (MH+)
3.019				2HCl	MS·APCI: 429 [M+H] +
3.020				2HCl	MS·APCI: 420 [M+H] +
3.021				2HCl	MS·APCI: 479 [M+H] +
3.022				2HCl	MS·APCI: 425 [M+H] +

Tabla B

Ejemplo n.º					
	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
4.001				2HCl	MS·APCI: 379 [M+H] +
4.002				2HCl	MS·APCI: 379 [M+H] +
4.003				2HCl	MS·APCI: 345 [M+H] +
4.004				2HCl	MS·APCI: 395 [M+H] +
4.005				2HCl	MS·APCI: 399 [M+H] +
4.006				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
4.007				2HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
4.008				Forma libre	MS·APCI: 431 [M+H] +
4.009				Forma libre	MS·APCI: 431 [M+H] +
4.010				Forma libre	MS·APCI: 431 [M+H] +
4.011				Forma libre	MS·APCI: 399 [M+H] +
4.012				2HCl	MS·APCI: 399 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
4.013				Forma libre	MS·APCI: 399 [M+H] +
4.014				2HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
4.015				Forma libre	MS·APCI: 365 [M+H] +
4.016				Forma libre	MS·APCI: 365 [M+H] +
4.017				Forma libre	MS·APCI: 349 [M+H] +
4.018				Forma libre	MS·APCI: 345 [M+H] +
4.019				Forma libre	MS·APCI: 345 [M+H] +
4.020				Forma libre	MS·APCI: 356 [M+H] +
4.021				Forma libre	MS·APCI: 361 [M+H] +
4.022				2HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
4.023				Forma libre	MS·APCI: 374 [M+H] +
4.024				Forma libre	MS·APCI: 467 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
4.025				Forma libre	MS·APCI: 337 [M+H] +
4.026				Forma libre	MS·APCI: 334 [M+H] +
4.027				Forma libre	MS·APCI: 338 [M+H] +
4.028				Forma libre	MS·APCI: 351 [M+H] +
4.029				Forma libre	MS·APCI: 371 [M+H] +
4.030				Forma libre	MS·APCI: 382 [M+H] +
4.031				Forma libre	MS·APCI: 384 [M+H] +
4.032				Forma libre	MS·APCI: 412 [M+H] +
4.033				Forma libre	MS·APCI: 387 [M+H] +
4.034				2HCl	MS·APCI: 351 [M+H] +
4.035				2HCl	MS·APCI: 385 [M+H] +
4.036				2HCl	MS·APCI: 401 [M+H] +

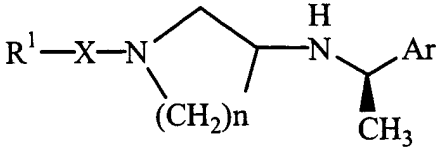
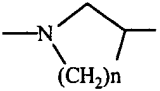
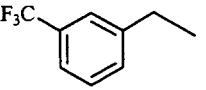
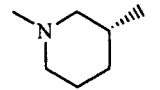
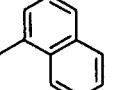
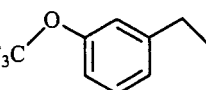
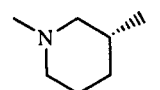
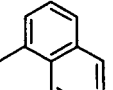
					
Ejemplo n.º	R ¹ -X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
4.037				2HCl	MS·APCI: 413 [M+H] ⁺
4.038				2HCl	MS·APCI: 429 [M+H] ⁺

Tabla C

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
5.001				HCl	MS·APCI: 413 [M+H] +
5.002				Forma libre	MS·APCI: 413 [M+H] +
5.003				Forma libre	MS·APCI: 413 [M+H] +
5.004				Forma libre	MS·APCI: 345 [M+H] +
5.005				HCl	MS·APCI: 429 [M+H] +
5.006				HCl	MS·APCI: 429 [M+H] +
5.007				HCl	MS·APCI: 429 [M+H] +
5.008				HCl	MS·APCI: 429 [M+H] +
5.009				Forma libre	MS·APCI: 413 [M+H] +
5.010				Forma libre	MS·APCI: 367 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
5.011				Forma libre	MS·APCI: 435 [M+H] +
5.012				HCl	MS·APCI: 361 [M+H] +
5.013				HCl	MS·APCI: 391 [M+H] +
5.014				HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
5.015				HCl	MS·APCI: 375 [M+H] +
5.016				Forma libre	MS·APCI: 374 [M+H] +
5.017				Forma libre	MS·APCI: 427 [M+H] +
5.018				2HCl	MS·APCI: 410 [M+H] +
5.019				2HCl	MS·APCI: 348 [M+H] +
5.020				2HCl	MS·APCI: 384 [M+H] +
5.021				2HCl	MS·APCI: 398 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
5.022				Forma libre	MS·APCI: 359 [M+H] +
5.023				HCl	MS·APCI: 427 [M+H] +
5.024				HCl	MS·APCI: 427 [M+H] +
5.025				Forma libre	MS·APCI: 427 [M+H] +
5.026				HCl	MS·APCI: 495 [M+H] +
5.027				HCl	MS·APCI: 377 [M+H] +
5.028				HCl	MS·APCI: 377 [M+H] +
5.029				Forma libre	MS·APCI: 377 [M+H] +
5.030				HCl	MS·APCI: 395 [M+H] +
5.031				HCl	MS·APCI: 393 [M+H] +
5.032				HCl	MS·APCI: 393 [M+H] +
5.033				HCl	MS·APCI: 393 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
5.034				HCl	MS·APCI: 427 [M+H] +
5.035				HCl	MS·APCI: 373 [M+H] +
5.036				HCl	MS·APCI: 389 [M+H] +
5.037				Forma libre	MS·APCI: 365 [M+H] +
5.038				HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
5.039				HCl	MS·APCI: 365 [M+H] +
5.040				2HCl	MS·APCI: 412 [M+H] +
5.041				2HCl	MS·APCI: 398 [M+H] +
5.042				2HCl	MS·APCI: 399 [M+H] +
5.043				HCl	MS·APCI: 400 [M+H] +
5.044				HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
5.045				HCl	MS·APCI: 446 [M+H] +

Ejemplo n.º					
	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
5.046				HCl	MS·APCI: 441 [M+H] +
5.047				HCl	MS·APCI: 391 [M+H] +
5.048				HCl	MS·APCI: 391 [M+H] +
5.049				HCl	MS·APCI: 391 [M+H] +
5.050				HCl	MS·APCI: 441 [M+H] +
5.051				HCl	MS·APCI: 457 [M+H] +
5.052				2HCl	MS·APCI: 412 [M+H] +
5.053				HCl	MS·APCI: 387 [M+H] +
5.054				HCl	MS·APCI: 389 [M+H] +
5.055				HCl	MS·APCI: 437 [M+H] +
5.056				HCl	MS·APCI: 457 [M+H] +

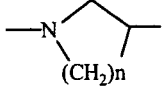
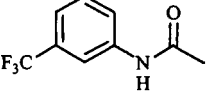
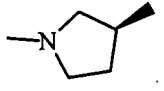
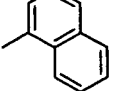
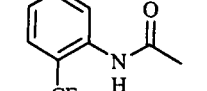
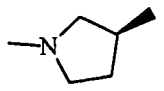
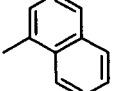
Ejemplo n.º	R ¹ -X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
6.001				Forma libre	MS·APCI: 428 [M+H] ⁺
6.002				Forma libre	MS·APCI: 428 [M+H] ⁺

Tabla EF

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
7.001 (a)				2HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
7.001 (b)				2HCl	MS·APCI: 415 [M+H] +
7.002				Forma libre	MS·APCI: 395 [M+H] +
7.003				Forma libre	MS·APCI: 395 [M+H] +
7.004				2HCl	MS·APCI: 399 [M+H] +
7.005				Forma libre	MS·APCI: 401 [M+H] +
7.006				Forma libre	MS·APCI: 385 [M+H] +
7.007				Forma libre	MS·APCI: 381 [M+H] +
8.001				Forma libre	MS·APCI: 399 [M+H] +
8.002				Forma libre	MS·APCI: 415 [M+H] +
8.003				Forma libre	MS·APCI: 365 [M+H] +

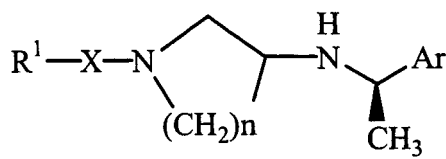
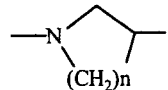
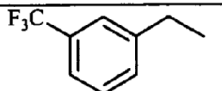
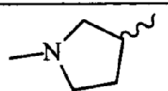
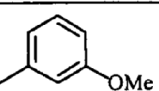
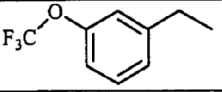
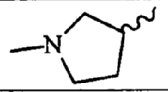
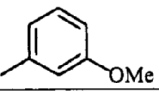
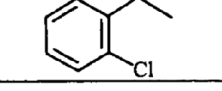
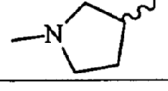
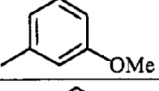
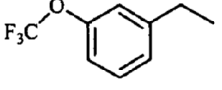
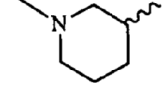
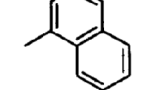
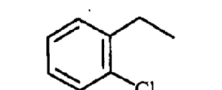
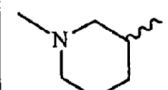
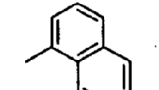
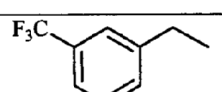
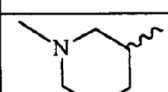
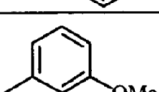
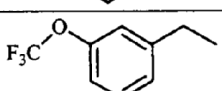
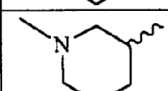
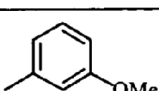
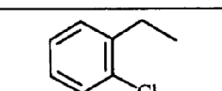
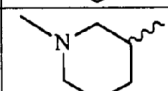
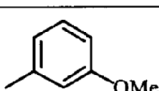
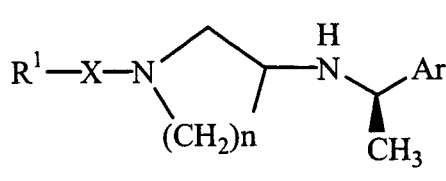
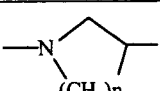
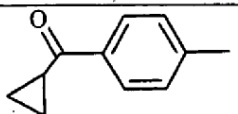
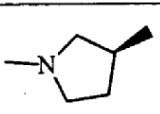
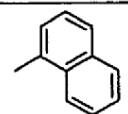
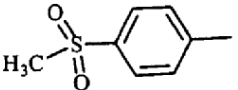
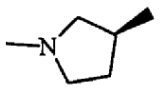
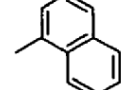
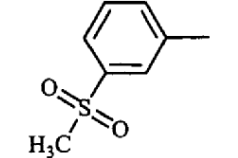
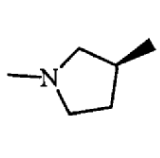
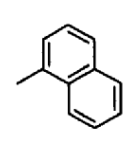
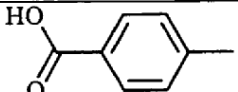
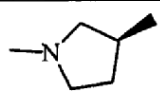
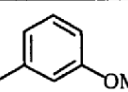
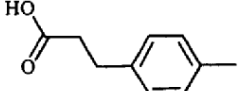
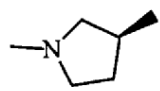
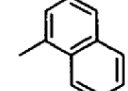
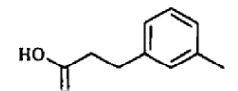
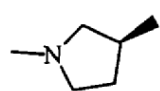
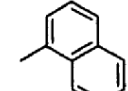
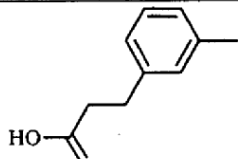
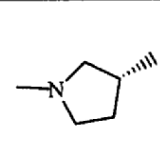
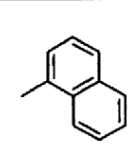
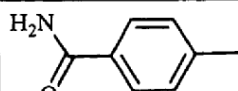
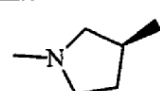
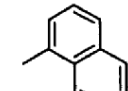
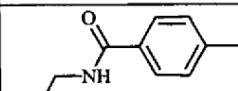
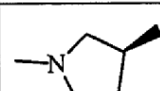
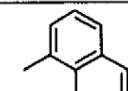
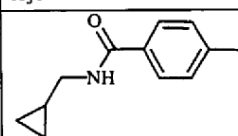
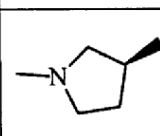
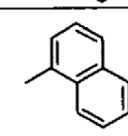
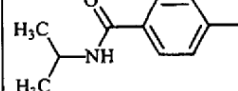
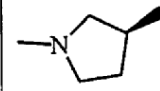
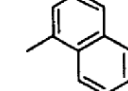
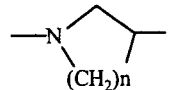
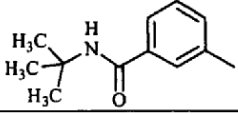
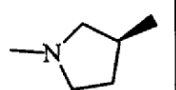
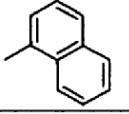
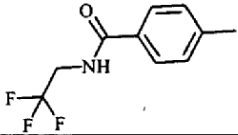
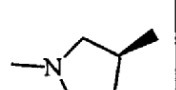
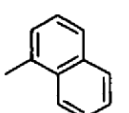
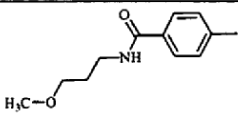
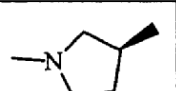
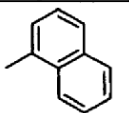
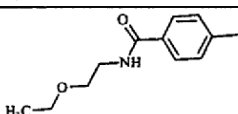
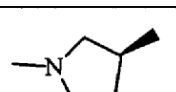
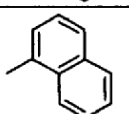
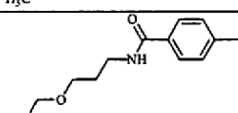
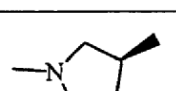
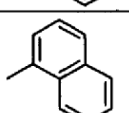
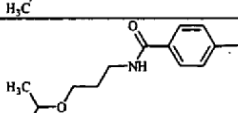
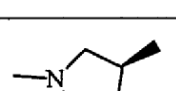
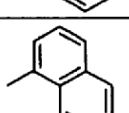
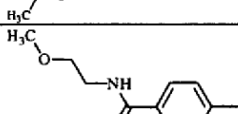
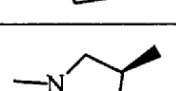
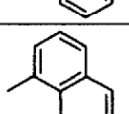
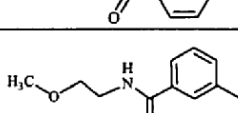
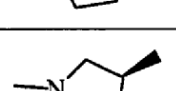
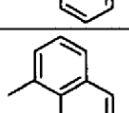
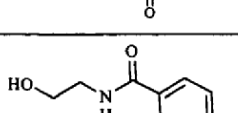
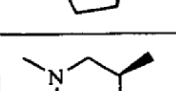
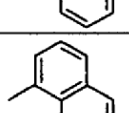
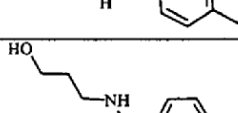
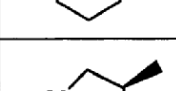
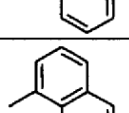
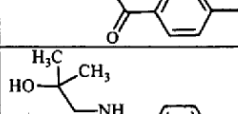
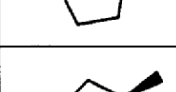
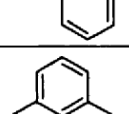
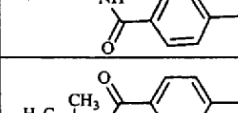
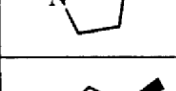
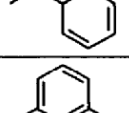
					
Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
8.004				Forma libre	MS·APCI: 379 [M+H] +
8.005				Forma libre	MS·APCI: 395 [M+H] +
8.006				Forma libre	MS·APCI: 345 [M+H] +
8.007				Forma libre	MS·APCI: 429 [M+H] +
8.008				Forma libre	MS·APCI: 379 [M+H] +
8.009				Forma libre	MS·APCI: 393 [M+H] +
8.010				Forma libre	MS·APCI: 409 [M+H] +
8.011				Forma libre	MS·APCI: 359 [M+H] +

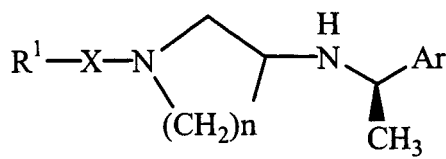
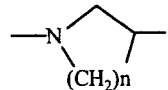
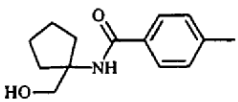
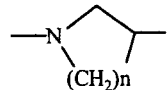
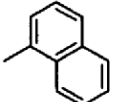
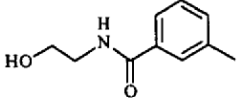
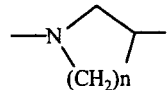
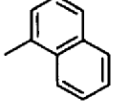
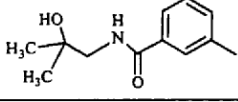
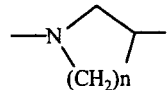
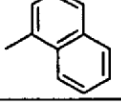
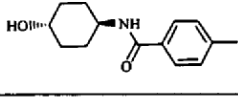
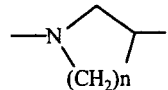
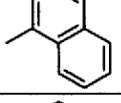
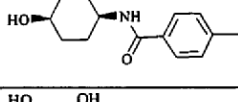
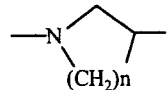
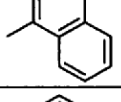
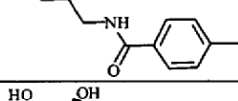
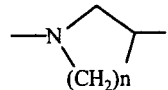
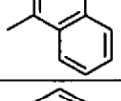
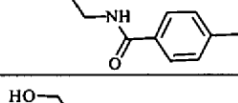
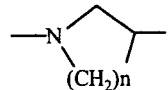
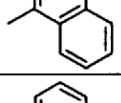
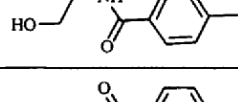
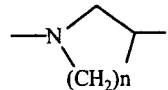
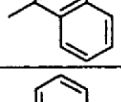
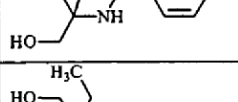
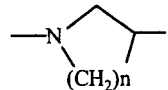
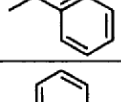
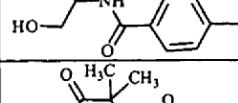
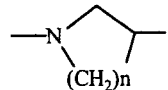
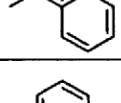
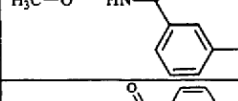
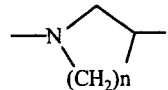
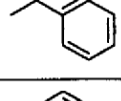
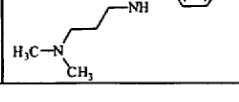
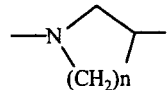
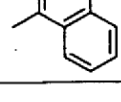
Tabla X

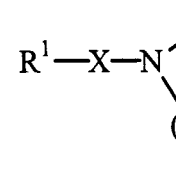
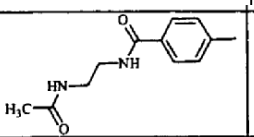
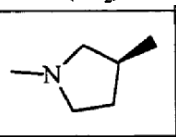
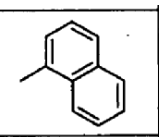
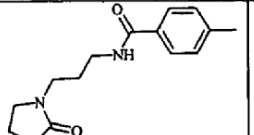
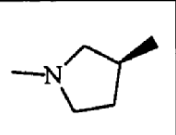
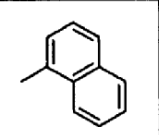
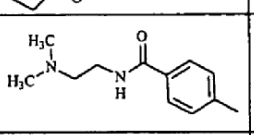
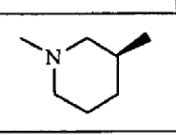
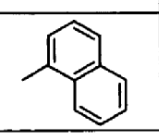
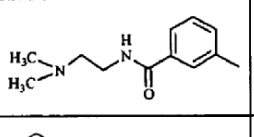
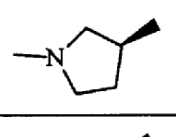
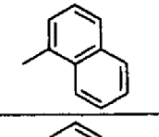
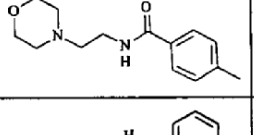
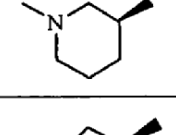
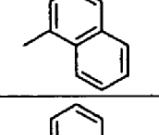
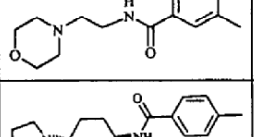
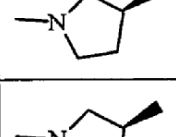
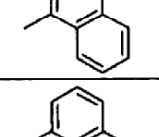
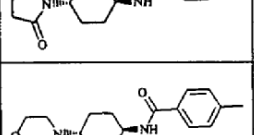
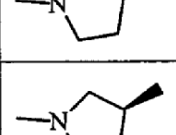
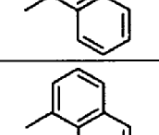
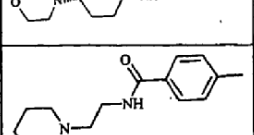
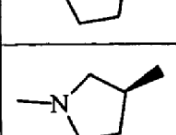
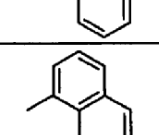
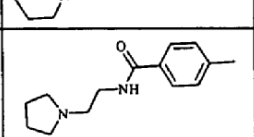
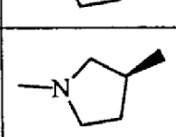
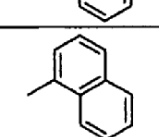
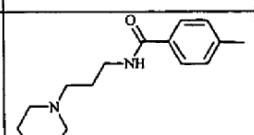
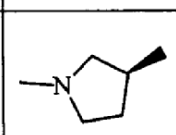
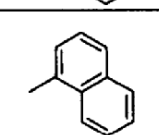
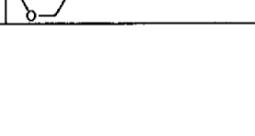
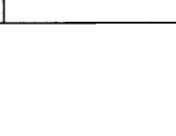
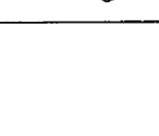
Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
9.001				HCl	MS·ESI: 413 [M+H] ⁺
9.002				HCl	MS·ESI: 429 [M+H] ⁺
9.003				Forma libre	MS·ESI: 415 [M+H] ⁺
9.004				HCl	MS·APCI: 407 [M+H] ⁺
9.005				HCl	MS·ESI: 427 [M+H] ⁺
9.006				HCl	MS·ESI: 427 [M+H] ⁺
9.007				HCl	MS·ESI: 377 [M+H] ⁺
9.008				HCl	MS·ESI: 377 [M+H] ⁺
9.009				HCl	MS·ESI: 365 [M+H] ⁺

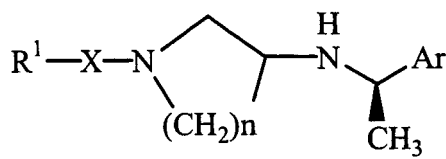
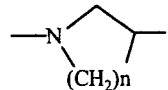
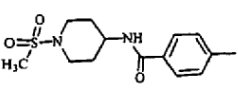
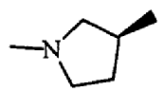
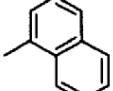
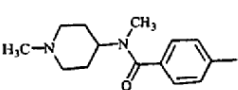
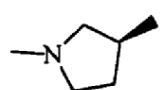
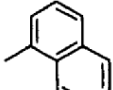
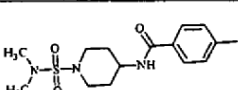
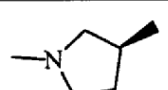
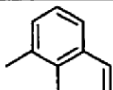
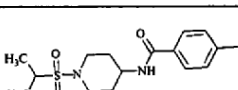
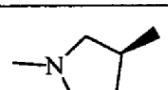
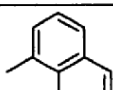
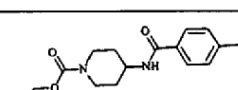
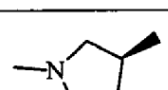
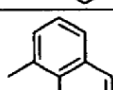
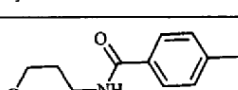
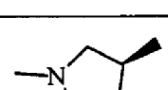
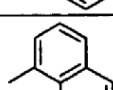
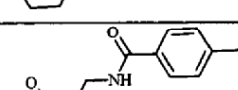
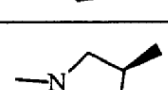
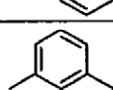
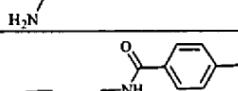
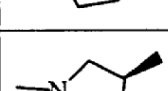
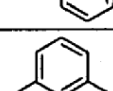
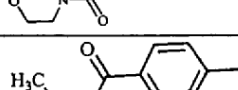
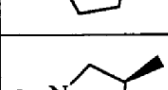
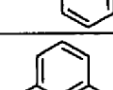
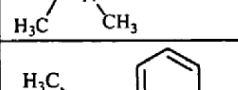
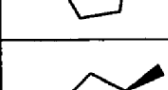
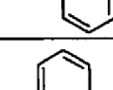
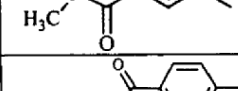
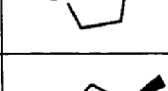
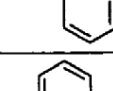
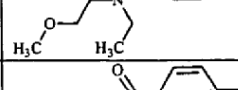
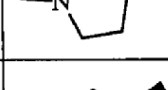
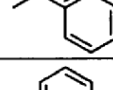
Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
9.010				HCl	MS·ESI: 379 [M+H] +
9.011				HCl	MS·ESI: 441 [M+H] +
9.012				HCl	MS·ESI: 389 [M+H] +
9.013				HCl	MS·ESI: 375 [M+H] +
9.014				HCl	MS·ESI: 389 [M+H] +
9.015				HCl	MS·ESI: 374 [M+H] +
10.001				HCl	MS·APCI: 356 [M+H] +
10.002				2HCl	MS·APCI: 373 [M+H] +
10.003				2HCl	MS·APCI: 373 [M+H] +
10.004				2HCl	MS·APCI: 359 [M+H] +

					
Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
10.005				2HCl	MS·APCI: 385 [M+H] +
10.006				2HCl	MS·APCI: 395 [M+H] +
10.007				HCl	MS·APCI: 395 [M+H] +
11.001				Forma libre.	MS·APCI: 341 [M+H] +
11.002				Forma libre	MS·APCI: 389 [M+H] +
11.003				Forma libre	MS·APCI: 389 [M+H] +
11.004				Forma libre.	MS·APCI: 389 [M+H] +
11.005				2HCl	MS·ESI: 360 [M+H] +
11.006				2HCl	MS·ESI: 388 [M+H] +
11.007				2HCl	MS·ESI: 414 [M+H] +
11.008				2HCl	MS·ESI: 402 [M+H] +

Ejemplo n.º	R ¹ -X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.009				2HCl	MS·ESI: 416 [M+H] ⁺
11.010				2HCl	MS·ESI: 442 [M+H] ⁺
11.011				2HCl	MS·ESI: 432 [M+H] ⁺
11.012				2HCl	MS·ESI: 432 [M+H] ⁺
11.013				2HCl	MS·ESI: 446 [M+H] ⁺
11.014				2HCl	MS·ESI: 460 [M+H] ⁺
11.015				2HCl	MS·APCI: 418 [M+H] ⁺
11.016				2HCl	MS·ESI: 418 [M+H] ⁺
11.017				2HCl	MS·APCI: 418 [M+H] ⁺
11.018				2HCl	MS·APCI: 418 [M+H] ⁺
11.019				2HCl	MS·APCI: 432 [M+H] ⁺
11.020				Forma libre	MS·APCI: 432 [M+H] ⁺

Ejemplo n.º					
	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.021				Forma libre	MS·APCI: 458 [M+H] +
11.022				2HCl	MS·ESI: 404 [M+H] +
11.023				2HCl	MS·ESI: 432 [M+H] +
11.024				Forma libre	MS·APCI: 458 [M+H] +
11.025				Forma libre	MS·APCI: 458 [M+H] +
11.026				Forma libre	MS·APCI: 434 [M+H] +
11.027				2HCl	MS·APCI: 434 [M+H] +
11.028				Forma libre	MS·APCI: 434 [M+H] +
11.029				Forma libre	MS·APCI: 448 [M+H] +
11.030				2HCl	MS·APCI: 462 [M+H] +
11.031				Forma libre	MS·APCI: 460 [M+H] +
11.032				3HCl	MS·ESI: 445 [M+H] +

Ejemplo n.º	R ¹ -X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.033				2HCl	MS·ESI: 445 [M+H] ⁺
11.034				2HCl	MS·ESI: 485 [M+H] ⁺
11.035				3HCl	MS·APCI: 445 [M+H] ⁺
11.036				3HCl	MS·ESI: 431 [M+H] ⁺
11.037				3HCl	MS·APCI: 487 [M+H] ⁺
11.038				3HCl	MS·ESI: 473 [M+H] ⁺
11.039				2HCl	MS·ESI: 525 [M+H] ⁺
11.040				3HCl	MS·ESI: 527 [M+H] ⁺
11.041				3HCl	MS·ESI: 471 [M+H] ⁺
11.042				3HCl	MS·ESI: 457 [M+H] ⁺
11.043				3HCl	MS·ESI: 487 [M+H] ⁺

Ejemplo n.º					
	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.044				Forma libre	MS·APCI: 521 [M+H]⁺
11.045				Forma libre	MS·APCI: 471 [M+H]⁺
11.046				2HCl	MS·ESI: 550 [M+H]⁺
11.047				2HCl	MS·ESI: 549 [M+H]⁺
11.048				2HCl	MS·ESI: 515 [M+H]⁺
11.049				2HCl	MS·ESI: 444 [M+H]⁺
11.050				2HCl	MS·ESI: 431 [M+H]⁺
11.051				2HCl	MS·ESI: 487 [M+H]⁺
11.052				2HCl	MS·ESI: 416 [M+H]⁺
11.053				2HCl	MS·ESI: 388 [M+H]⁺
11.054				2HCl	MS·ESI: 446 [M+H]⁺
11.055				2HCl	MS·ESI: 432 [M+H]⁺

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.056				2HCl	MS·ESI: 476 [M+H] +
11.057				2HCl	MS·APCI: 418 [M+H] +
11.058				Forma libre	MS·APCI: 448 [M+H] +
11.059				2HCl	MS·ESI: 445 [M+H] +
11.060				2HCl	MS·ESI: 471 [M+H] +
11.061				2HCl	MS·ESI: 414 [M+H] +
11.062				2HCl	MS·ESI: 458 [M+H] +
11.063				2HCl	MS·APCI: 430 [M+H] +
11.064				Forma libre	MS·APCI: 444 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.065				2HCl	MS·ESI: 521 [M+H] +
11.066				2HCl	MS·ESI: 430 [M+H] +
11.067				2HCl	MS·ESI: 507 [M+H] +
11.068				2HCl	MS·ESI: 443 [M+H] +
11.069				3HCl	MS·ESI: 443 [M+H] +
11.070				3HCl	MS·ESI: 457 [M+H] +
11.071				2HCl	MS·ESI: 471 [M+H] +
11.072				2HCl	MS·ESI: 501 [M+H] +

Ejemplo n.º	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
11.073				2HCl	MS·ESI: 521 [M+H] +
11.074				2HCl	MS·APCI: 389 [M+H] +
11.075				2HCl	MS·APCI: 417 [M+H] +
11.076				Forma libre	MS·APCI: 405 [M+H] +
11.077				2HCl	MS·APCI: 433 [M+H] +
11.078				2HCl	MS·APCI: 419 [M+H] +
11.079				3HCl	MS·APCI: 432 [M+H] +
11.080				3HCl	MS·APCI: 474 [M+H] +
12.001				Forma libre.	MS·APCI: 444 [M+H] +
12.002				2HCl	MS·APCI: 418 [M+H] +
12.003				Forma libre	MS·APCI: 418 [M+H] +

Ejemplo n.º					
	R¹-X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
12.004				Forma libre	MS·APCI: 418 [M+H]⁺
12.005				Forma libre	MS·APCI: 480 [M+H]⁺
12.006				HCl	MS·APCI: 480 [M+H]⁺
12.007				HCl	MS·APCI: 458 [M+H]⁺
12.008				HCl	MS·APCI: 444 [M+H]⁺
12.009				Forma libre	MS·APCI: 458 [M+H]⁺
12.010				Forma libre	MS·APCI: 446 [M+H]⁺
12.011				Forma libre	MS·APCI: 446 [M+H]⁺
12.012				Forma libre	MS·APCI: 446 [M+H]⁺

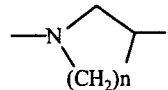
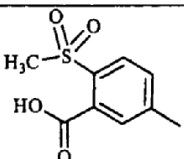
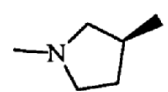
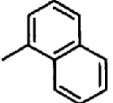
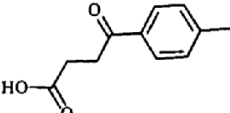
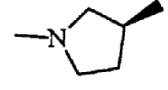
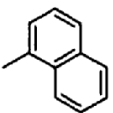
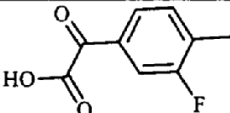
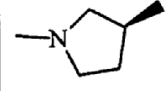
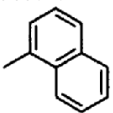
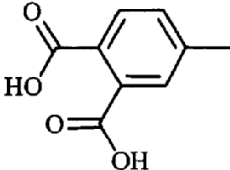
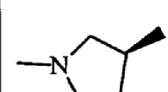
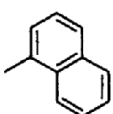
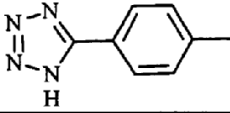
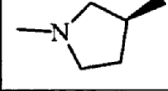
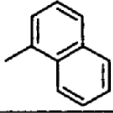
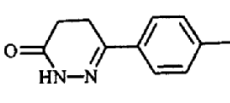
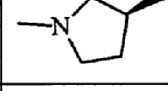
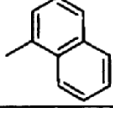
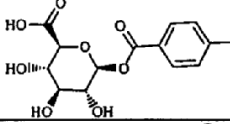
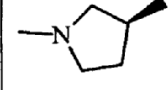
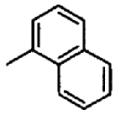
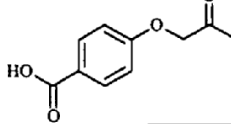
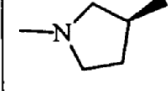
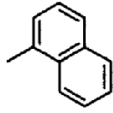
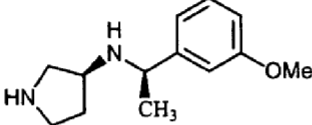
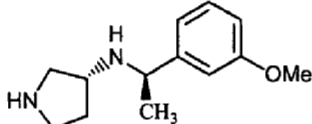
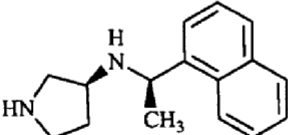
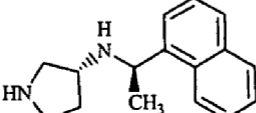
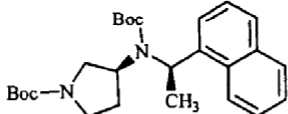
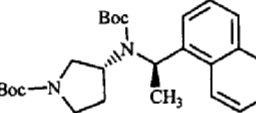
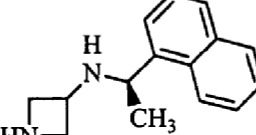
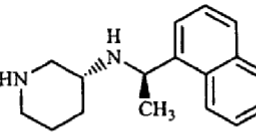
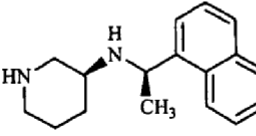
Ejemplo n.º	R ¹ -X-		-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
12.024				Forma libre	MS·APCI: 439 [M+H] ⁺
12.025				Forma libre	MS·APCI: 417 [M+H] ⁺
12.026				Forma libre	MS·APCI: 407 [M+H] ⁺
12.027				Forma libre	MS·APCI: 405 [M+H] ⁺
12.028				HCl	MS·APCI: 385 [M+H] ⁺
12.029				Forma libre	MS·APCI: 413 [M+H] ⁺
12.030				Forma libre	MS·APCI: 537 [M+H] ⁺
12.031				Forma libre	MS·APCI: 419 [M+H] ⁺

Tabla Y

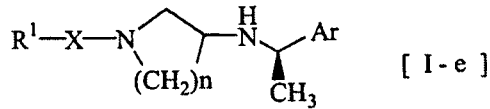
Ejemplo n.º	R¹-X-	 (CH₂) _n	-Ar	Sal	Propiedades físicas etc.
13.001				2HCl	MS·APCI: 404 [M+H] ⁺
13.002				Forma libre	MS·APCI: 388 [M+H] ⁺
13.003				2HCl	MS·APCI: 430 [M+H] ⁺

Tabla de Ejemplos de referencia

Ejemplo de: ref n.º	Forma estructural	Sal	Propiedades físicas, etc.
1.001		2HCl	MS·APCI: 221 [M+H] ⁺
1.004			
1.002		2HCl	MS·APCI: 221 [M+H] ⁺
1.003			
1.005 (a)		2HCl	MS·APCI: 241 [M+H] ⁺
1.005 (b)		2HCl	MS·APCI: 241 [M+H] ⁺
1.006 (a)		Forma libre	MS·APCI: 441 [M+H] ⁺
1.006 (b)		Forma libre	MS·APCI: 441 [M+H] ⁺
2.001		2HCl	MS·APCI: 228 [M+H] ⁺
3.001 (a)		Forma libre	MS·APCI: 255 [M+H] ⁺
3.001 (b)		2HCl	MS·APCI: 255 [M+H] ⁺

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de arilalquilamina representado por la fórmula [1-e]:



5 los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados:

Ar: representa arilo no sustituido o sustituido o heteroarilo no sustituido o sustituido, donde los sustituyentes en Ar están seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, haloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y (alquil C₁₋₆)tio;

10 y donde, la porción cíclica del heteroarilo es anillo heterocíclico bicíclico en el que están condensados anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomo(s) y anillo benceno;

R¹: representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo hidrocarbonado cíclico no sustituido o sustituido, y grupo heterocíclico no sustituido o sustituido;

- 15
- donde los sustituyentes son
 - halógeno
 - ciano
 - nitro
 - grupo oxo
 - hidroxilo
 - carboxi
 - alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido
 - (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ y halo-alcoxi C₁₋₆)
 - alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido
 - (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi e hidroxilo)
 - amino no sustituido o sustituido
 - (que puede estar mono o disustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, y halo-alquilo C₁₋₆)
 - grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido (tetrazol, piridazinilo, o grupo cíclico del mismo parcialmente saturado)
 - (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y acilo)
 - fenilo no sustituido o sustituido
 - (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxi, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆ y acilo)
 - acilo

40 donde la porción de anillo del grupo representado por R¹ es la siguiente (i), (ii) o (iii):

- 45
- (i) grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico seleccionado de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y grupo parcial o totalmente saturado de los mismos;
 - (ii) grupo heterocíclico monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, pirrolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, piradinilo, piridazinilo, piranilo, perhidroazepinilo, perhidrotiazepinilo, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s); o
 - (iii) grupo heterocíclico bicíclico seleccionado de indolinilo, isoindolinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, benzofurilo, tienopiridilo, tiazolopiridilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, ciclopentapirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, benzotiazinano, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s).

n: es un número entero de 1 a 3;

- 55 X: representa una sección de unión sencilla, -CH₂-, -CO-,
 -(CH₂)_m-CO-,
 -CH(R²)-CO-,
 -(CH₂)_p-Y-(C(R³)(R⁴))_q-CO-,
 -NH-CO- o -N(R⁵)-CO-;

60 en las definiciones respectivas mencionadas antes de la X, la sección de unión descrita en el extremo izquierdo

- ciano
- nitro
- grupo oxo
- hidroxilo
- 5 • carboxilo
- alquilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido
(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxilo, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₆ y halo-alcoxilo C₁₋₆)
- 10 • alcoxilo C₁₋₆ no sustituido o sustituido (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxilo e hidroxilo)
- amino no sustituido o sustituido
(que puede estar mono o disustituido con un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₆, y halo-alquilo C₁₋₆)
- 15 • grupo heterocíclico monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido o sustituido (tetrazolilo, piridazinilo, o grupo cíclico del mismo parcialmente saturado)
- (que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halo-alcoxilo C₁₋₆ y acilo)
- fenilo no sustituido o sustituido
(que puede estar sustituido con 1 o varios grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, oxo, carboxilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halo-alcoxilo C₁₋₆ y acilo)
- 20 acilo

donde la porción de anillo del grupo representado por R¹ es la siguiente (i), (ii) o (iii):

- 25 (i) grupo hidrocarbonado monocíclico o bicíclico seleccionado de fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, indanilo, indenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, y grupo parcial o totalmente saturado de los mismos;
- (ii) grupo heterocíclico monocíclico seleccionado de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxolanilo, tiolanilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piridilo, pirimidinilo, piradinilo, piridazinilo, piranilo, perhidroazepinilo, perhidrotiazepinilo, grupo parcial o totalmente saturado
- 30 de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s); o
- (iii) grupo heterocíclico bicíclico seleccionado de indolinilo, isoindolinilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, benzofurilo, tienopiridilo, tiazolopiridilo, pirrolopiridilo, pirrolopirimidinilo, ciclopentapirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo,
- 35 quinazolinilo, ftalazinilo, cinolinilo, cromanilo, isocromanilo, benzotiazinano, grupo parcial o totalmente saturado de los mismos, y un grupo en el que los heteroátomo(s) (N o S) de los mismos está(n) oxidado(s).

n: es un número entero de 1 a 3;

X: representa una sección de unión sencilla, -CH₂-, -CO-,

- 40 -(CH₂)_m-CO-,
- CH(R²)-CO-,
- (CH₂)_p-Y-(C(R³)(R⁴))_q-CO-,
- NH-CO- o -N(R₅)-CO-;

en las definiciones respectivas mencionadas antes de la X, la sección de unión descrita en el extremo izquierdo representa un enlace con R¹;

45 m es un número entero de 1 a 3;

p es un número entero de 0 a 2;

q es un número entero de 0 a 2;

Y: representa -O- o -SO₂-;

R²: representa fenilo o alquilo C₁₋₆;

50 R³, R⁴: representan cada uno independientemente átomo de hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵: representa alquilo C₁₋₆;

con la condición de que la porción de anillo del grupo representado por R¹ no es naftilidina ni un grupo parcialmente saturado de la misma, y, cuando X es -CH₂- o -CO-, R¹ no es naftilo,

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que el medicamento es para el tratamiento o profilaxis de hiperparatiroidismo.

60 11. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como un ingrediente eficaz.

65 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento o profilaxis de hiperparatiroidismo.