

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 492**

51 Int. Cl.:

C07D 311/58 (2006.01)

A61K 31/353 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 5/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/IB2013/051445**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13124828**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13712928 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2817299**

54 Título: **Compuestos de cromano sustituidos como moduladores de receptores sensores de calcio**

30 Prioridad:

24.02.2012 IN KO01782012

07.09.2012 IN KO10302012

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

19.02.2020

73 Titular/es:

LUPIN LIMITED (100.0%)

Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East) Mumbai 400 055, IN

72 Inventor/es:

**SHUKLA, MANOJKUMAR, RAMPRASAD;
SARDE, ANKUSH, GANGARAM;
LORIYA, RAJESHKUMAR, MAGANLAL;
PACHPUTE, VIPUL, DILIP;
WALKE, NAVNATH, BAJIRAO;
KHAN, TALHA, HUSSAIN;
KULKARNI, SANJEEV, ANANT;
PALLE, VENKATA, P. y
KAMBOJ, RAJENDER, KUMAR**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 743 492 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

Compuestos de cromano sustituidos como moduladores de receptores sensores de calcio

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de cromano sustituido, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento, control y/o reducción de la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación de los receptores sensores de calcio (CaSR). La invención también se refiere a métodos de tratamiento, control y/o reducción de la gravedad de enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con la modulación de los receptores sensores de calcio (CaSR). La invención también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

Se sabe que Ca^{2+} es un segundo mensajero intracelular, con la identificación molecular de un receptor sensor de calcio extracelular (CaSR), que ha abierto además la posibilidad de que Ca^{2+} también pueda actuar como un mensajero fuera de las células. Se transporta información sobre los cambios locales en la concentración extracelular de Ca^{2+} al interior de muchos tipos de células a través de este receptor único.

El receptor sensor de calcio (CaSR) es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que señala a través de la activación de la fosfolipasa C, aumentando los niveles de inositol 1,4,5-trifosfato y calcio citosólico. El CaSR pertenece a la subfamilia C de la superfamilia GPCR. Estructuralmente, CaSR tiene un dominio extracelular (ECD) amino terminal excepcionalmente grande (aproximadamente 600 aminoácidos), una característica que comparten todos los miembros de la familia C de GPCR.

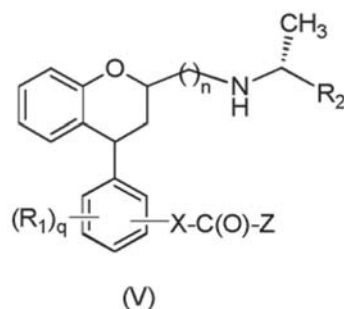
En mamíferos, la expresión de CaSR es bastante ubicua y su presencia en la glándula paratiroidea desempeña un papel importante en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). La reducción en el calcio sérico conduce a la secreción de PTH. En consecuencia, la secreción de PTH conduce a la conservación del Ca^{2+} sérico al aumentar la retención renal y la absorción intestinal de Ca^{2+} . Esto sucede indirectamente a través de la síntesis inducida por PTH del metabolito activo de la vitamina D, 25-dihidroxitamina D. Además, la acción pulsátil de la PTH tiene efectos anabólicos sobre el desarrollo óseo y sus niveles sostenidos pueden conducir a efectos catabólicos, en los que los huesos se degradan liberando Ca^{2+} como en el caso de osteoporosis. Todos estos sistemas convergen en el mantenimiento del Ca^{2+} sérico basal e implica una regulación estricta entre la PTH sérica y el calcio extracelular que está mediada por el notable receptor CaSR.

En condiciones tales como hiperparatiroidismo primario y secundario, hay una secreción excesiva de hormona paratiroidea debido a la hiperplasia de las glándulas. La causa más habitual de hiperparatiroidismo primario (PHPT) es el adenoma paratiroideo resultante de mutaciones clonales (~97 %) e hipercalcemia asociada. En el caso de hiperparatiroidismo secundario (SHPT), se observa más habitualmente en pacientes con insuficiencia renal crónica. Los riñones no logran convertir suficiente vitamina D en su forma activa y tampoco secreta fósforo adecuadamente. El exceso de fósforo agota adicionalmente el calcio sérico formando fosfato de calcio (cálculos renales) lo que conduce a hipocalcemia.

Las moléculas pequeñas que son moduladores alostéricos positivos llamados calcimiméticos modulan y mejoran la sensibilidad de los receptores al medio ya existente de calcio iónico extracelular. Esto se traduciría con el tiempo en la reducción de los niveles de PTH en plasma, mejorando de este modo las condiciones de hiperparatiroidismo, homeostasis de calcio y metabolismo óseo. Las solicitudes WO 2012/127388, WO 2012/120476, WO 2012/127385, WO 2012/069421, WO 2012/069419, WO 2012/069402, US 2011/0028452, WO 2010/150837, WO 2010/136037, WO 2010/042642, WO 2010/038895, WO 2009/065406, WO 2008/059854, WO 2006/123725, WO 2004/106280, WO 2004/069793, WO 2002/012181 y US 2003/0199497 desvelan los compuestos relacionados con receptores sensores de calcio (CaSR) para el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por CaSR. Y también J. Med. Chem. (2006), 49, 5119-5128 desvela los compuestos relacionados con receptores sensores de calcio (CaSR).

55 Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (V):



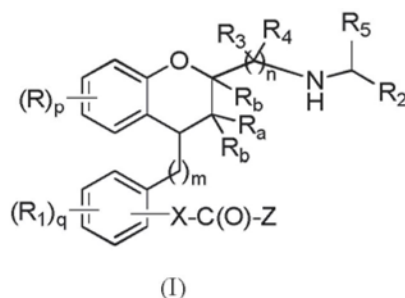
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
 en la que,

- 5 R₁ se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo, cicloalquilo, ciano, -OR₆, -C(O)alquilo en el que R₆ es hidrógeno o alquilo; 'q' es 0, 1 o 2; R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir en el que los sustituyentes son uno o más y se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo y alcoxi; X se selecciona entre un enlace, -(CR_cR_d)_r-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-, -C(O)NR₇(CR_cR_d)_r- en el que R₇ es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, R_c y R_d son hidrógeno o alquilo, 'r' es 1, 2 o 3; Z es -OR₆ o NR₁₀R₁₁ en el que R₆ se selecciona entre hidrógeno, alquilo o arilo; R₁₀ y R₁₁ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, -(CR_cR_d)_r-C(O)OH, -(CR_cR_d)_r-C(O)O-alquilo y cicloalquilo o R₁₀ y R₁₁ pueden formar juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, donde el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces; y 'n' es 1, 2 o 3;
- 15 en el que el término "sustituido", como utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo o resto que tiene uno o más sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o resto; dichos sustituyentes se seleccionan entre: halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, -C(O)OR^x, -C(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)NR^yR^z, -N(R^x)S(O)R^y, -N(R^x)S(O)₂R^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂NR^xR^y, -OR^x y -S(O)₂R^x; en el que cada aparición de R^x, R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y arilo.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 1, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, control y/o reducción de una enfermedad o trastorno, síndrome o afección seleccionado de hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), enfermedad renal crónica (con o sin diálisis) y sus complicaciones; adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea, carcinoma paratiroideo, calcificación vascular y valvular, homeostasis anómala del calcio, hipercalcemia, homeostasis anómala del fósforo, hipofosfatemia, enfermedades relacionadas con los huesos o complicaciones que surgen debido al hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica o carcinoma paratiroideo, pérdida ósea después del trasplante renal, osteítis fibrosa quística, enfermedad ósea adinámica, enfermedades óseas renales, complicaciones cardiovasculares que surgen debido al hiperparatiroidismo o la enfermedad renal crónica, determinadas neoplasias malignas en las que los iones (Ca²⁺)_e son anormalmente altos, disfunciones cardíacas, renales o intestinales, enfermedades relacionadas con los podocitos, movilidad intestinal anómala, diarrea, aumentando la secreción de gastrina o ácido gástrico para generar un beneficio directa o indirectamente en la gastritis atrófica o para mejorar la absorción de compuestos farmacológicos, fármacos o suplementos del tracto gastrointestinal aumentando la acidez gástrica.

En el presente documento se describen compuestos que tienen la estructura de Fórmula (I),



45 en la que,

R_a se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, ciano, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y haloalquilo sustituido o sin sustituir;

R_b, que puede ser igual o diferente en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y haloalquilo sustituido o sin sustituir;

5 R, que puede ser igual o diferente en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, OR₆, nitro, ciano, -C(O)OR₆, -(CH₂)_r-C(O)OR₆, -O-C(O)OR₆, -O(CH₂)_r-C(O)OR₆, -NR₇R₈, -(CH₂)_rNR₇R₈-, -C(O)R₉, -C(O)NR₇R₈, -(CH₂)_r-C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₉, -S(O)₀₋₂R₆, -S(O)₂NR₇R₈ y -NR₇S(O)₂R₉;

10 X se selecciona entre un enlace, -(CR_cR_d)_r-, -O-, -NR₇-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-, -C(O)NR₇(CR_cR_d)_r-, -(CR_cR_d)_rNR₇(CR_cR_d)_r-, -(CR_cR_d)_rCicloalquilenos-, cicloalquilenos-, cicloalquilenos(CR_cR_d)_r- y -O-cicloalquilenos donde el cicloalquilenos puede estar sustituido o sin sustituir;

15 R_c y R_d, que puede ser igual o diferente en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir; o R_c y R_d, junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 7 miembros sustituido o sin sustituir;

Z es -OR₆ o -NR₁₀R₁₁;

20 R₁, que puede ser igual o diferente en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, -OR₆, -C(O)R₉, -NR₇R₈, -(CH₂)_rNR₇R₈-, -(CH₂)_r-C(O)OR₆, -O-C(O)OR₆, -O(CH₂)_r-C(O)OR₆, -C(O)NR₇R₈, -(CH₂)_r-C(O)NR₇R₈, -NR₇C(O)R₉, -S(O)₀₋₂R₇, -S(O)₂NR₇R₈ y -NR₇S(O)₂R₉;

R₂ se selecciona entre arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

25 R₃ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, haloalcoxi sustituido o sin sustituir y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R₅ es alquilo sustituido o sin sustituir;

30 R₆, que puede ser igual o diferente en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir;

35 R₇ y R₈, que puede ser igual o diferente en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir y heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir; o R₇ y R₈, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 12 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, en el que el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces;

40 en cada caso, R₉ es alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir;

45 R₁₀ y R₁₁ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, -(CR_cR_d)_r-C(O)OR₆, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir y heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir; o R₁₀ y R₁₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 12 miembros saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, en el que el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces;

'n' es un número entero que varía de 1 a 3, ambos inclusive;

'm' es un número entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive;

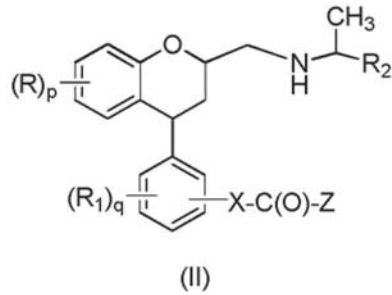
50 'p' es un número entero que varía de 0 a 4, ambos inclusive;

'q' es un número entero que varía de 0 a 3, ambos inclusive; y

'r' es un número entero que varía de 1 a 3, ambos inclusive;

55 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se describen compuestos que tienen la estructura de Fórmula (II):



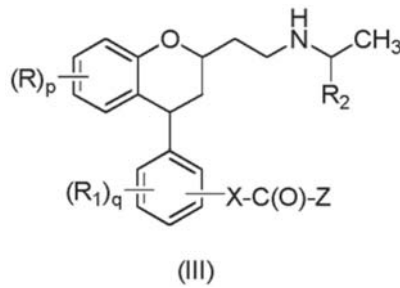
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;
en la que,

5

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir;
R, R₁, X, Z, 'p' y 'q' son como se definen en la Fórmula (I).

En el presente documento se describen compuestos que tienen la estructura de Fórmula (III):

10

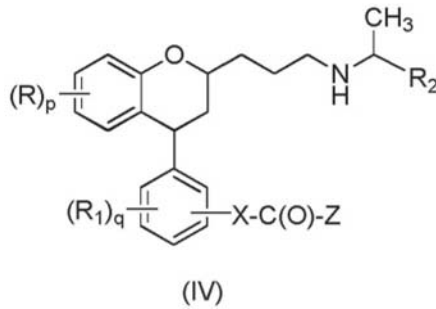


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que,

15

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir;
R, R₁, X, Z, 'p' y 'q' son como se definen en la Fórmula (I).

En el presente documento se describen compuestos que tienen la estructura de Fórmula (IV):



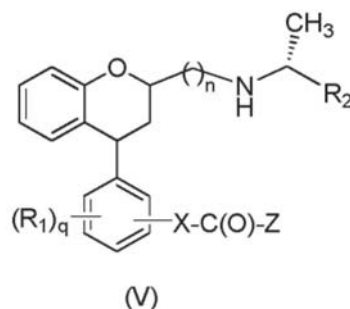
20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que,

25

R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir;
R, R₁, X, Z, 'p' y 'q' son como se definen en la Fórmula (I).

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de Fórmula (V):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en la que,

- 5 R₁ se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo, cicloalquilo, ciano, -OR₆, -C(O)alquilo en el que R₆ es hidrógeno o alquilo; 'q' es 0, 1 o 2; R₂ es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir en el que los sustituyentes son uno o más y se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo y alcoxi; X se selecciona entre un enlace, -(CR_cR_d)_r-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-, -C(O)NR₇(CR_cR_d)_r- en el que R₇ es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, R_c y R_d son hidrógeno o alquilo, 'r' es 1, 2 o 3; Z es -OR₆ o NR₁₀R₁₁ en el que R₆ se selecciona entre hidrógeno, alquilo o arilo; R₁₀ y R₁₁ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, -(CR_cR_d)_r-C(O)OH, -(CR_cR_d)_r-C(O)O-alquilo y cicloalquilo o R₁₀ y R₁₁ pueden formar juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, donde el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces; y 'n' es 1, 2 o 3;
- 15 en el que el término "sustituido", como utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo o resto que tiene uno o más sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o resto; dichos sustituyentes se seleccionan entre: halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, -C(O)OR^x, -C(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)NR^yR^z, -N(R^x)S(O)R^y, -N(R^x)S(O)₂R^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -S(O)₂NR^xR^y, -OR^x y -S(O)₂R^x; en el que cada aparición de R^x, R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y arilo.
- 20

Debe entenderse que la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) abarca estructuralmente todos los tautómeros, estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros, incluyendo isótopos cuando sea aplicable y sales farmacéuticamente aceptables que puedan contemplarse a partir de la estructura química de los géneros descritos en el presente documento.

25

Los detalles de una o más realizaciones de la invención expuestas en lo sucesivo tienen únicamente naturaleza ilustrativa y no están destinados a limitar el ámbito de la invención. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

30

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) en la que 'n' es 1.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) en la que 'n' es 2.

- 35 En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) en la que 'n' es 3.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), en la que 'm' es 0.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), en la que 'p' es 0.

40

En el presente documento se describen compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y/o (V) en las que R₁ se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, ciano, -OR₆, -C(O)alquilo; en el que R₆ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir; y 'q' es 0, 1 o 2.

45

En el presente documento se describen compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y/o (V) en las que R₂ es arilo sustituido o sin sustituir, en el que el arilo es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir. En esta realización, el sustituyente o sustituyentes en R₂ pueden ser uno o más y se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir y alcoxi sustituido o sin sustituir.

50

En el presente documento se describen compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y/o (V) en las que X se selecciona entre un enlace, -(CR_cR_d)_r-, -O-, -NR₇-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-C(O)NR₇(CR_cR_d)_r-, -(CR_cR_d)_rNR₇(CR_cR_d)_r-, -(CR_cR_d)_rCicloalquileno-, cicloalquileno, -cicloalquileno(CR_cR_d)_r- y -O-cicloalquileno donde el cicloalquileno puede estar sustituido o sin sustituir; R₇ es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir; R_c y R_d son hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir y 'r' es 1, 2 o 3.

55

En el presente documento se describen compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y/o (V) en las que Z es -OR₆ en el que R₆ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o arilalquilo sustituido o sin sustituir.

- 5 En el presente documento se describen compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y/o (V) en las que Z es NR₁₀R₁₁ en el que R₁₀ y R₁₁ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, -(CR_cR_d)_r-C(O)OH, -(CR_cR_d)_r-C(O)O-alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o arilalquilo sustituido o sin sustituir en el que R_c y R_d son hidrógeno o alquilo sustituido o alquilo sustituido o sin sustituir y 'r' es 1, 2 o 3; o R₁₀ y R₁₁, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo cíclico de 3 a 12 miembros saturado o insaturado, donde el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) en la que R_a es hidrógeno; R_b es hidrógeno; R₁ se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, ciano, -OR₆, -C(O)alquilo en el que R₆ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir; 'q' es 0, 1 o 2; R₂ es arilo sustituido o sin sustituir; R₃ es hidrógeno; R₄ es hidrógeno; R₅ es alquilo sustituido o sin sustituir; X se selecciona entre un enlace, -(CR_cR_d)_r-, -O-, -NR₇-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-, -C(O)NR₇(CR_cR_d)_r- en el que R₇ es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, R_c y R_d son hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir; y 'r' es 1, 2 o 3; Z es -OR₆ o NR₁₀R₁₁ en el que R₆ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o arilalquilo sustituido o sin sustituir; R₁₀ y R₁₁ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, -(CR_cR_d)_r-C(O)OH, -(CR_cR_d)_r-C(O)O-alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o R₁₀ y R₁₁ pueden formar juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, donde el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces, 'n' es 1, 2 o 3; 'm' es 0 o 1; y 'p' es 0; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (V) en la que R₁ se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, ciano, -OR₆, -C(O)alquilo en el que R₆ es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir o cicloalquilo sustituido o sin sustituir; 'q' es 0, 1 o 2; R₂ es arilo sustituido o sin sustituir; X se selecciona entre un enlace, -(CR_cR_d)_r-, -O-, -NR₇-, -NR₇(CR_cR_d)_r-, -O(CR_cR_d)_r-, -C(O)NR₇-, -C(O)NR₇(CR_cR_d)_r- en el que R₇ es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, R_c y R_d son hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, 'r' es 1, 2 o 3; Z es -OR₆ o NR₁₀R₁₁ en el que R₆ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o arilalquilo sustituido o sin sustituir; R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, -(CR_cR_d)_r-C(O)OH, -(CR_cR_d)_r-C(O)O-alquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir o R₁₀ y R₁₁ pueden formar juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros, sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, donde el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces, 'n' es 1, 2 o 3; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable; en los que la sal farmacéuticamente aceptable es sal clorhidrato.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I) que abarcan estructuralmente estereoisómeros incluyendo enantiómeros y diastereómeros.

- 45 A continuación están los compuestos representativos, que son solo de naturaleza ilustrativa y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

2-Fluoro-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Fluoro-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 50 2-Metil-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 3-Metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 4-Metil-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Etil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Etil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 55 2-Isopropil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Ciclopropil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Ciclopropil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 2,6-Difluoro-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 4-Fluoro-2-metil-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 60 4-Fluoro-2-metil-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2,3-Dimetil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo;
 2-Metil-5-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoato de metilo;
 65 2-Fluoro-3-((2R,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 3-Fluoro-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;

- Clorhidrato del ácido 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metil benzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)-5-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)-4-metilbenzoico;
 5 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metil benzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metil benzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metoxibenzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-metoxibenzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 10 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 15 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxi fenil) etil) amino) etil) croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxi fenil)etil) amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 20 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)propil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)-3-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 25 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 2-(3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acetato de metilo;
 2-(2-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il) benzamido) acetato de metilo;
 Clorhidrato del ácido 2-(3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acético;
 Clorhidrato del ácido 2-(2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acético;
 30 Clorhidrato de *N*,2-dimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato de *N*,*N*,2-trimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato de 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato de *N*-etil-*N*,2-dimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato *N*,*N*-dietil-2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzamida;
 35 Clorhidrato (2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenil(pirrolidin-1-il)metanona;
 Clorhidrato del ácido 2-(2-metil-4-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acético;
 Clorhidrato del ácido 3-(3-(2-(((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenil)propanoico;
 Clorhidrato del ácido 2-(3-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acético;
 Clorhidrato del ácido 3-(2-fluoro-5-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenil)propanoico;
 40 Clorhidrato del ácido 3-(2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-(3-(2-(2-(((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)fenil) propanoico;
 Clorhidrato del ácido 2-(2-metil-5-(2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)fenoxi)acético;
 Clorhidrato del ácido 2-(4-(2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)fenoxi)acético;
 Clorhidrato del ácido 3-(2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 45 Clorhidrato del ácido 4-(2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-(2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-4-(2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 3-(2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-3-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)-2,6-dimetilbenzoico;
 50 Clorhidrato del ácido 2,6-difluoro-3-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico; y
 Clorhidrato del ácido 2-(2-fluoro-5-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acético;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55 Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I) útil en el tratamiento, prevención, control y/o reducción de la gravedad de enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con moduladores del receptor sensor de calcio (CaSR).

60 Se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (I) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

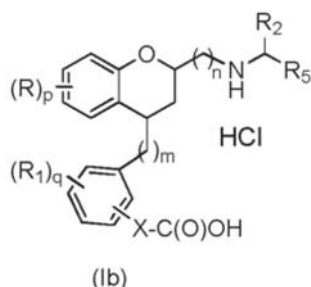
Se describe en el presente documento una composición farmacéutica del compuesto de fórmula (I) útil en el tratamiento, prevención, control y/o reducción de la gravedad de las enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones asociados con moduladores del receptor sensor de calcio (CaSR) en un sujeto que lo necesite,
 65 administrando al sujeto uno o más compuestos descritos en el presente documento en una cantidad

terapéuticamente eficaz para provocar la modulación de dicho receptor.

Se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

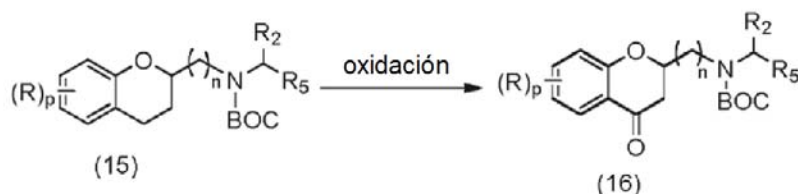
En el presente documento se describen procesos para la preparación de compuestos de Fórmula (Ib):



10 donde X, R, R₁, R₂, R₅, 'm', 'n', 'p' y 'q' son como se han descrito anteriormente en el presente documento, comprendiendo el proceso las etapas:

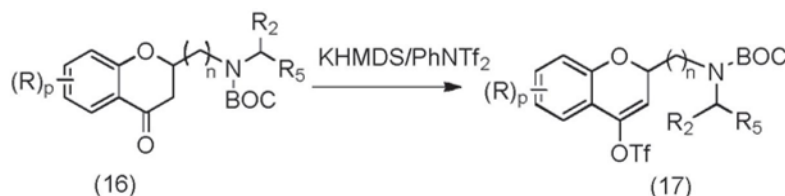
a) oxidar un compuesto de Fórmula (15) usando agentes de oxidación adecuados para dar el compuesto de Fórmula (16) en uno o más disolventes adecuados;

15



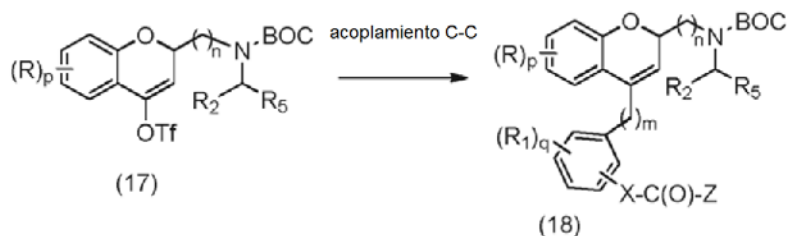
b) convertir un compuesto de Fórmula (16) en un compuesto de Fórmula (17) usando PhNTf₂ (N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) en presencia de KHMDS (hexametildisilazida potásica);

20



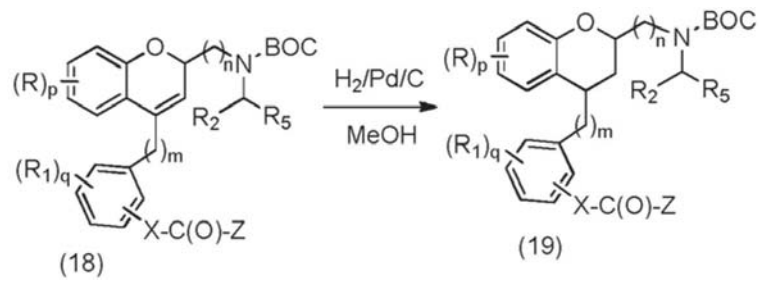
c) acoplar el compuesto de Fórmula (17) con ácido arilo borónico o éster arilo borónico adecuado siguiendo la reacción de acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto de Fórmula (18) donde Z es -OR₆ y R₆ es alquilo o bencilo;

25

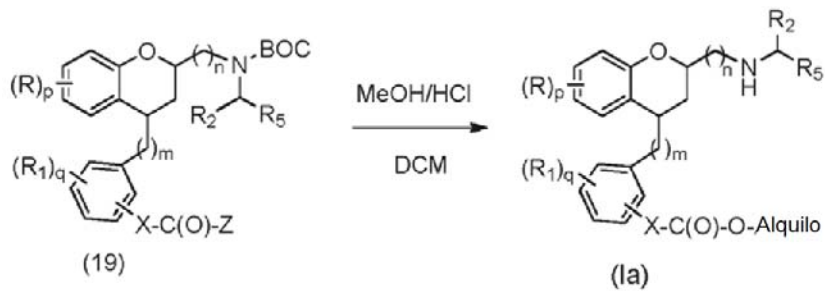


d) cuando Z es O-alquilo, reducir después el compuesto de Fórmula (18) con hidrógeno sobre Paladio-Carbono para dar el compuesto de éster de Fórmula (19) donde Z es -O-alquilo;

30



e) convertir el compuesto de Fórmula (19) obtenido en la etapa d) en el compuesto de Fórmula (1a);

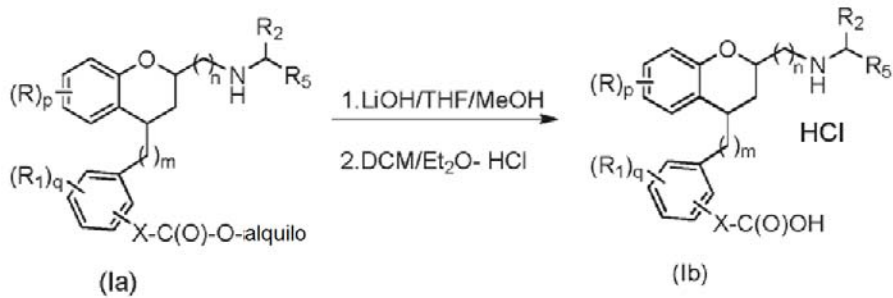


5

f) hidrolizar el grupo éster en el compuesto de Fórmula (1a) para dar el compuesto de ácido correspondiente usando una base adecuada y en disolventes adecuados;

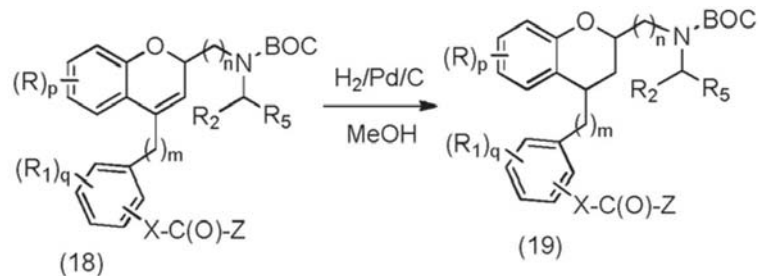
10

g) convertir el compuesto obtenido en la etapa f) en su sal clorhidrato que tiene la Fórmula (1b);



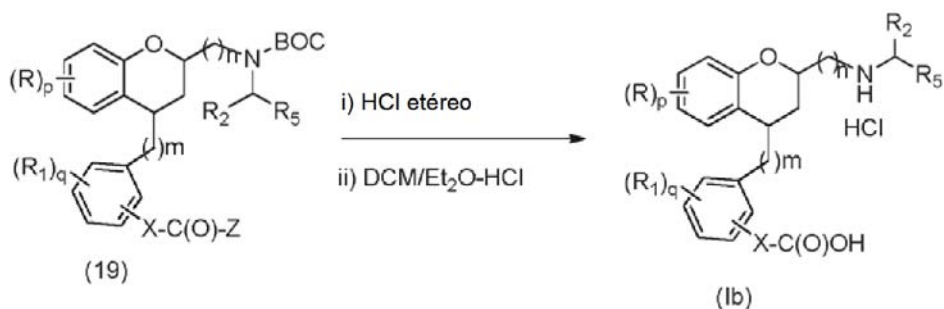
15

h) cuando Z es O-bencilo en el compuesto de Fórmula (18), reducir después el compuesto de Fórmula (18) con hidrógeno sobre Paladio-Carbono para dar el compuesto de ácido de Fórmula (19) donde Z es OH;

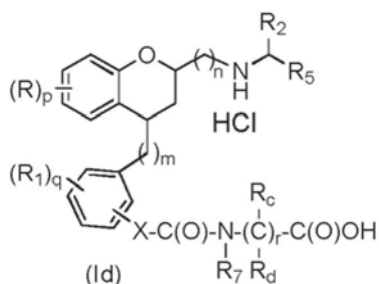


20

i) convertir el compuesto de Fórmula (19) obtenido en la etapa h) en el compuesto de Fórmula (1b);



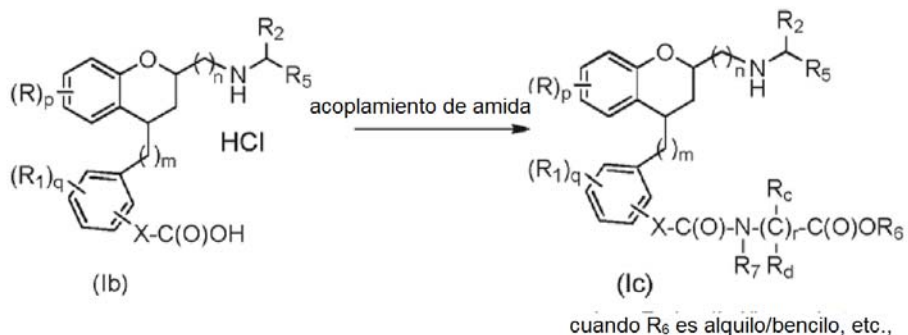
En el presente documento se describen procesos para la preparación de compuestos de Fórmula (Id):



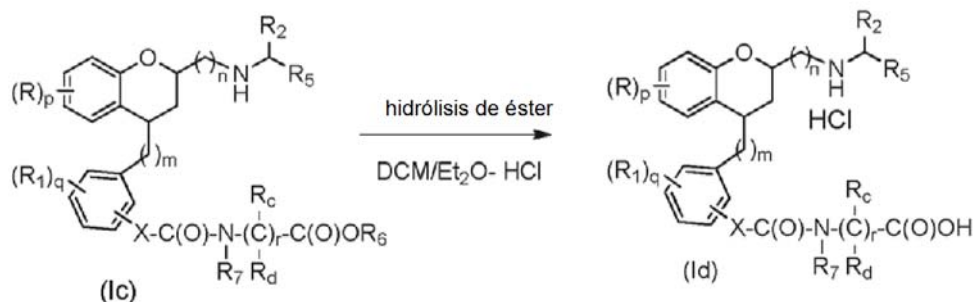
5

en la que X, R, R₁, R₂, R₅, R₇, R_c, R_d, 'm', 'n', 'p', 'q' y 'r' son como se describen en la reivindicación 1, comprendiendo el proceso las etapas de:

- 10 a) acoplar el compuesto de ácido de Fórmula (1b) con aminas adecuadas usando reactivos de acoplamiento de amida adecuados para dar el compuesto de Fórmula (1c)



- 15 b) hidrolizar el grupo amido éster, si el compuesto de Fórmula (1c) es un éster, para dar el compuesto de ácido correspondiente de Fórmula (1d) usando un reactivo y disolventes adecuados.



- 20 cuando R₆ es alquilo/bencilo, etc.

Descripción detallada de la invención

Definiciones y abreviaturas:

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones tienen los significados dados más adelante.

5 A fin de interpretar la memoria descriptiva y las reivindicaciones, se aplicarán las siguientes definiciones y siempre que sea adecuado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

10 Los términos "halógeno" o "halo" significan flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo derivado de alcano que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la estructura principal, no contiene insaturación, tiene de uno a seis átomos de carbono y está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetil-etilo (t-butilo) y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos alquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

20 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alqueno incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), *iso*-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos alqueno descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

25 El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos alquino descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

30 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo unido a través de un engarce de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de dichos grupos son metoxi, etoxi y propoxi y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos alcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

35 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que está sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente. Preferiblemente, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden estar sustituidos con dos o más átomos de halógeno iguales o una combinación de átomos de halógeno diferentes. Preferiblemente, un polihaloalquilo está sustituido con hasta 12 átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de un haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, dicloropropilo y similares. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tienen todos los átomos de hidrógeno reemplazados por átomos de halógeno. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos haloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

45 El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo, definido en el presente documento, unido a través de un engarce de oxígeno. Preferiblemente, el haloalcoxi puede ser monohaloalcoxi, dihaloalcoxi o polihaloalcoxi incluyendo perhaloalcoxi. Los ejemplos no limitantes de un haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, pentafluoroetoxi, heptafluoropropoxi, difluoroclorometoxi, diclorofluorometoxi, difluoroetoxi, difluoropropoxi, dicloroetoxi, dicloropropoxi, dicloroisopropoxi y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos haloalcoxi descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser de cadena lineal o ramificados, sustituidos o sin sustituir.

55 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen, pero sin limitación, grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados o grupos espirobicíclicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

60 El término "cicloalquileno" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico divalente saturado que incluye únicamente átomos de carbono e hidrógeno en la estructura principal. En particular, "cicloalquileno C₃-C₇" significa un radical hidrocarburo cíclico divalente saturado con 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, ciclohexileno y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquileno descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono y que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como ciclohexeno, ciclohepteno y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos cicloalqueno descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente, enlazado directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, etc. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos cicloalquilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "arilo" se refiere a un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, incluyendo sistemas aromáticos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo, y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos arilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente enlazado directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos arilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

Un "anillo carbocíclico" o "carbociclo", como utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo de 3 a 10 miembros, saturado o insaturado, monocíclico, bicíclico condensado, espirocíclico o policíclico puenteado que contiene átomos de carbono, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, los anillos carbocíclicos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropileno, ciclohexanona, arilo, naftilo, adamantilo etc. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los anillos o grupos carbocíclicos descritos o reivindicados en el presente documento pueden ser aromáticos o no aromáticos.

Un "anillo cíclico de 3-12 miembros", como utiliza en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo heteroarilo o heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos, policíclicos.

El término "anillo heterocíclico" o "anillo heterociclilo" o "heterociclilo", a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un anillo sustituido o no sustituido, no aromático, de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. El anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, puenteados o espiro y los átomos de nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, el anillo heterocíclico o heterociclilo puede contener opcionalmente uno o más enlaces olefínicos, y uno o dos átomos de carbono en el anillo heterocíclico o heterociclilo pueden estar interrumpidos con $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $\text{S}(\text{O})_2$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{alquilo})-$ o $-\text{C}(=\text{N}-\text{cicloalquilo})$, etc. Además el anillo heterocíclico también puede estar condensado con un anillo aromático. Los ejemplos no limitantes de anillos heterocíclicos incluyen azetidino, benzopirano, cromano, decahidroisoquinolino, indanilo, indolino, isoindolino, isocromano, isotiazolidino, isoxazolidino, morfolino, oxazolino, oxazolidino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, perhidroazepino, piperazino, 4-piperidino, pirrolidino, piperidino, fenotiazino, fenoxazino, quinuclidino, tetrahidroquinolino, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tiazolino, tiazolidino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolinil sulfona indolina, benzodioxol, tetrahidroquinolina, tetrahidrobenzopirano y similares. El anillo heterocíclico puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo heterocíclico que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos heterociclilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir; los sustituyentes pueden estar en el mismo átomo del anillo o en átomos diferentes.

El término "heteroarilo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a un anillo heterocíclico aromático, sustituido o sin sustituir, de 5 a 14 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono, bi o tricíclico. El anillo heteroarilo puede estar unido mediante cualquier átomo del anillo heteroarilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos no limitantes de un anillo heteroarilo incluyen oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, furilo, indolilo, isoindolilo, pirrolilo, triazolilo, triazinilo, tetazolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, pirazino, piridazino, benzofurano, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, benzotienilo, carbazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, quinolilo, isoquinolilo, tiadiazolilo, indolizino, acridinilo, fenazino, ftalazino y similares. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos heteroarilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos heterociclilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo heteroarilo enlazado directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable. A menos que se establezca o recite lo contrario, todos los grupos heteroarilalquilo descritos o reivindicados en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir.

A menos que se especifique lo contrario, el término "sustituido", como utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo o resto que tiene uno o más sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o resto. Dichos sustituyentes incluyen, pero sin limitación, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(S)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^x C(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^x C(O)R^y$, $-NR^x C(S)R^y$, $-NR^x C(S)NR^yR^z$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^x C(O)OR^y$, $-R^x C(O)NR^yR^z$, $-R^x C(O)R^y$, $-SR^x$ y $-S(O)_2R^x$; en el que cada aparición de R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroarilo, anillo heterocíclico, heterociclilalquilo y heteroarilalquilo. Los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden estar sustituidos adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en "alquilo sustituido" es "arilo" o "alqueno", el arilo o alqueno no puede ser arilo sustituido o alqueno sustituido, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales. La estereoquímica absoluta en cada centro quiral puede ser 'R' o 'S'. Los compuestos de la invención incluyen todos los diastereómeros y enantiómeros y mezclas de los mismos. A menos que se mencione específicamente de otro modo, la referencia a un estereoisómero se aplica a cualquiera de los estereoisómeros posibles. Siempre que la composición estereoisomérica esté sin especificar, debe entenderse que se incluyen todos los estereoisómeros posibles.

El término "estereoisómero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos enlazados mediante los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se llaman configuraciones. Como utiliza en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como utiliza en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Las expresiones "racemato" o "mezcla racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

Un "tautómero" se refiere a un compuesto que experimenta desplazamientos de protón rápidos desde un átomo del compuesto a otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Los tautómeros individuales, así como la mezcla de los mismos, están abarcados con los compuestos de Fórmula (I).

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (a) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un sujeto que puede estar aquejado de o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero que todavía no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; (b) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma; (c) reducir la gravedad de una enfermedad, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos o (d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

El término "modular" o "modulando" o "modulación" o "modulador" se refiere a un aumento en la cantidad, calidad o efecto de una actividad o función particular del receptor. A modo de ilustración y no de limitación, incluye agonistas, agonistas parciales y moduladores alostéricos del receptor sensor de calcio (CaSR) de la presente invención. Dicha modulación puede depender de la aparición de un acontecimiento específico, tal como la activación de una ruta de transducción de señal.

La expresión "moduladores alostéricos del receptor sensor de calcio", se refiere a la capacidad de un compuesto que se une a receptores sensores de calcio e induce un cambio conformacional que reduce el umbral para la activación del receptor sensor de calcio por el ligando endógeno Ca^{2+} dependiendo de la concentración del compuesto expuesto al receptor sensor de calcio.

El término "sujeto" incluye mamíferos (especialmente seres humanos) y otros animales, tales como animales domésticos (por ejemplo, mascotas domésticas, incluyendo gatos y perros) y animales no domésticos (tales como fauna silvestre).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, trastorno, síndrome o afección, es suficiente para provocar el efecto en el sujeto que es el fin de la administración. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, el estado físico y la sensibilidad del sujeto para tratar.

Sales farmacéuticamente aceptables:

Los compuestos de la invención pueden formar sales con ácido o base. Los compuestos de la invención pueden ser suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Son ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácidos inorgánicos, orgánicos, formadas por la adición de ácidos incluyendo sales de clorhidrato. Son ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables, sales de adición de bases inorgánicas, orgánicas, formadas por la adición de bases. Los compuestos de la invención también pueden formar sales con aminoácidos. Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que proporciona un anión fisiológicamente aceptable.

Con respecto a los compuestos globales descritos por la Fórmula (V), la invención se extiende a estas formas estereoisoméricas y a mezclas de las mismas. En la medida en que la técnica anterior enseña síntesis o separación de estereoisómeros particulares, las diferentes formas estereoisoméricas de la invención pueden separarse entre sí mediante un método conocido en la técnica, o puede obtenerse un isómero dado mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica o HPLC quiral (cromatografía líquida de alto rendimiento). También se contemplan formas tautoméricas y mezclas de compuestos descritos en el presente documento.

Puede realizarse exploración de compuestos de la invención con respecto a la actividad de modulación del receptor sensor de calcio (CaSR) mediante el uso de diversos protocolos *in vitro* e *in vivo* mencionados posteriormente en el presente documento o métodos conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la Fórmula (V) desvelados en el presente documento. En particular, composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (V) descrito en el presente documento y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o diluyente). Preferentemente, las composiciones farmacéuticas contempladas incluyen el compuesto o los compuestos descritos en el presente documento en una cantidad suficiente para modular las enfermedades mediadas por el receptor sensor de calcio (CaSR) descritas en el presente documento cuando se administran a un sujeto.

Los sujetos contemplados incluyen, por ejemplo, una célula viva y un mamífero, incluyendo mamífero humano. El compuesto de la invención puede estar asociado con un excipiente farmacéuticamente aceptable (tal como un vehículo o un diluyente) o ser diluido por un vehículo, o incluido dentro de un vehículo que puede estar en forma de cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. El excipiente farmacéuticamente aceptable incluye un agente farmacéutico que no induce por sí mismo la producción de anticuerpos perjudiciales para el individuo que recibe la composición y que se puede administrar sin toxicidad indebida.

Los ejemplos de vehículos o excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, gelatina, lactosa, terra alba, sacarosa, dextrina, carbonato de magnesio, azúcar, ciclodextrina, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico o alquil éteres inferiores de celulosa, ácido salicílico, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritrol, polioxietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona.

La composición farmacéutica también puede incluir uno o más agentes adyuvantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes conservantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, colorantes o cualquier combinación de los anteriores farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la invención puede formularse para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en este campo. Por ejemplo, el compuesto activo puede mezclarse con un vehículo, o ser diluido por un vehículo, o incluirse en un vehículo, que puede estar en forma de una ampolla, cápsula, sobrecito, un papel u otro recipiente. Cuando el vehículo actúa como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el compuesto activo. El compuesto activo se puede adsorber en un recipiente sólido granular, por ejemplo, en un sobrecito.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, comprimidos de disgregación oral, aerosoles, soluciones, suspensiones o productos para aplicación tópica.

La vía de administración puede ser cualquier vía que transporte eficazmente el compuesto activo de la invención al

sitio de acción apropiado o deseado. Las vías adecuadas de administración incluyen, pero sin limitación, oral, nasal, pulmonar, bucal, subdérmica, intradérmica, transdérmica, parenteral, rectal, de liberación prolongada, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, oftálmica (tal como con una solución oftálmica) o tópica (tal como con una pomada tópica).

5 Las formulaciones orales sólidas incluyen, pero sin limitación, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (gelatina blanda o dura), comprimidos de disgregación oral, grageas (que contienen el principio activo en forma de polvo o microgránulo), trociscos y pastillas para chupar. Los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un vehículo o aglutinante de hidratos de carbono o similares son particularmente adecuados para su aplicación oral.

10 Las formulaciones líquidas incluyen, pero sin limitación, jarabes, emulsiones, suspensiones, soluciones, gelatina blanda y líquidos inyectables estériles, tales como suspensiones o soluciones líquidas acuosas o no acuosas. Para aplicación parenteral, son particularmente adecuadas soluciones o suspensiones inyectables, preferentemente soluciones acuosas con el compuesto activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado.

15 La preparación farmacéutica está preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades concretas de preparación, tales como comprimidos en bolsillos, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma farmacéutica unitaria puede ser una cápsula, comprimido, comprimido oblongo, oblea o pastilla para chupar en sí misma o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas en forma envasada.

20

Para administración a pacientes objeto, la dosis diaria total de los compuestos de la invención depende, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total mayor, que una intravenosa (directa a la sangre). La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse de 0,1 mg a 10000 mg según la potencia del componente activo o el modo de administración.

25

Los expertos en la materia relevante pueden determinar las dosis adecuadas de los compuestos para su uso en el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento. Las dosis terapéuticas se identifican en general mediante un estudio de diversas dosis en un sujeto basado en pruebas preliminares obtenidas de los estudios en animales. Las dosis deben ser suficientes para dar como resultado un beneficio terapéutico deseado sin provocar efectos secundarios no deseados para el paciente. Por ejemplo, la dosis diaria del modulador de CaSR puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30,0 mg/kg. El modo de administración, formas farmacéuticas, excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados también pueden ser usados y ajustados por los expertos en la materia. Todos los cambios y modificaciones están previstos dentro del alcance de la invención.

30

35

La invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento, control y/o reducción de la gravedad de enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones modulados por el receptor sensor de calcio (CaSR). La invención proporciona además tratamiento de enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones modulados por CaSR en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica de la invención.

40

Los métodos proporcionados también son útiles para el diagnóstico de afecciones que pueden tratarse mediante la modulación de CaSR para determinar si un paciente será sensible a agentes terapéuticos.

45

Se describe en el presente documento un método para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones mediante modulación de CaSR. En este método, a un sujeto que necesite dicho tratamiento se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) descrito en el presente documento.

50

El compuesto y la composición farmacéutica de la presente invención son útiles para un sujeto que necesite el tratamiento que tenga una enfermedad, trastorno, síndrome o afección caracterizado por uno o más de los siguientes: (a) homeostasis anómala de iones de calcio, (b) un nivel anómalo de un mensajero cuya producción o secreción se ve afectada por la actividad del receptor sensor de calcio (CaSR) o (c) un nivel anómalo de actividad de un mensajero cuya función se ve afectada por la actividad del receptor sensor de calcio. En un aspecto, el paciente tiene una enfermedad, trastorno, síndrome o afección caracterizado por un nivel anómalo de uno o más componentes regulados por el receptor sensor de calcio y el compuesto está activo en un CaSR de una célula, incluyendo célula paratiroidea, células óseas (pre-osteoclasto, osteoclasto, pre-osteoblasto, osteoblasto), célula renal yuxtglomerular, célula renal mesengial, célula renal glomerular, célula renal del túbulo proximal, célula renal del túbulo distal, célula de la rama ancha ascendente del asa de Henle y/o túbulo colector, célula parafolicular en el tiroides (célula C), célula intestinal, plaqueta, célula del músculo liso vascular, célula del tracto gastrointestinal, célula hipofisaria o célula hipotalámica. El mensajero del receptor sensor de calcio es calcio.

55

60

El compuesto de Fórmula (V), que es modulador de CaSR, es potencialmente útil en el tratamiento, control y/o reducción de la gravedad, morbilidad/mortalidad o complicaciones de enfermedades, trastornos, síndromes o afecciones incluyendo, pero sin limitación, hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario,

65

hiperparatiroidismo terciario, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), enfermedad renal crónica (con o sin diálisis), adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea, carcinoma paratiroideo, calcificación vascular y valvular, homeostasis anómala del calcio, tal como hipercalcemia, homeostasis anómala del fósforo, tal como hipofosfatemia, enfermedades relacionadas con los huesos o complicaciones que surgen debido al hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica o carcinoma paratiroideo, pérdida ósea después del trasplante renal, osteítis fibrosa quística, enfermedad ósea adinámica, enfermedades óseas renales, complicaciones cardiovasculares que surgen debido al hiperparatiroidismo o la enfermedad renal crónica, determinadas neoplasias malignas en las que los iones (Ca^{2+})_e son anormalmente altos, disfunciones cardíacas, renales o intestinales, enfermedades relacionadas con los podocitos, movilidad intestinal anómala, diarrea, aumentando la secreción de gastrina o ácido gástrico para generar un beneficio directa o indirectamente en la gastritis atrófica o para mejorar la absorción de compuestos farmacológicos, fármacos o suplementos del tracto gastrointestinal aumentando la acidez gástrica.

Hiperparatiroidismo primario, es un trastorno de una o más glándulas paratiroides, resultante de una hiper función de las propias glándulas paratiroides (adquirido esporádicamente o familiar) que da como resultado sobre secreción de PTH que podría deberse a adenoma simple o doble, hiperplasia, enfermedad multiglandular o raramente, carcinoma de las glándulas paratiroides. Como resultado, el calcio en sangre aumenta a un nivel que es mayor del normal (llamado hipercalcemia). Este nivel de calcio elevado puede provocar muchas complicaciones a corto plazo y a largo plazo.

El hiperparatiroidismo secundario sucede cuando una disminución en los niveles circulantes del nivel de Ca^{2+} estimula la secreción de PTH. Una causa de hiperparatiroidismo secundario es insuficiencia renal crónica (también denominada enfermedad renal crónica o ERC), tal como la de enfermedad poliquística renal o pielonefritis crónica, o insuficiencia renal crónica, tal como en pacientes de hemodiálisis (también denominada enfermedad renal en etapa terminal o ERET). El exceso de PTH puede producirse en respuesta a hipocalcemia resultante de una captación de calcio baja, trastornos GI, insuficiencia renal, déficit de vitamina D, déficit de magnesio e hipercalcemia renal. El hiperparatiroidismo terciario puede suceder después de un largo periodo de hiperparatiroidismo e hipercalcemia.

El compuesto y la composición de la presente invención pueden utilizarse en el tratamiento, control y/o disminución de calcificación vascular o valvular en un sujeto. La administración del compuesto de la invención retarda o invierte la formación, crecimiento o deposición de depósitos de cristales de hidroxiapatita de matriz extracelular. La administración del compuesto de la invención previene la formación, crecimiento o deposición de depósitos de cristales de hidroxiapatita de matriz extracelular. Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para prevenir o tratar la calcificación aterosclerótica y la calcificación medial y otras afecciones caracterizadas por calcificación vascular. La calcificación vascular puede estar asociada con insuficiencia renal crónica o enfermedad renal en etapa terminal o exceso de calcio o PTH en sí mismo. La calcificación vascular puede estar asociada con pre o post diálisis o uremia. La calcificación vascular puede estar asociada con diabetes mellitus I o II. La calcificación vascular puede estar asociada con un trastorno cardiovascular.

La homeostasis anormal del calcio, tal como enfermedades relacionadas con hiperparatiroidismo, puede caracterizarse como se describe en los libros de texto médicos convencionales, pero sin limitación, Harrison's Principles of Internal Medicine. El compuesto y composición de la presente invención puede utilizarse, en particular, para participar en una reducción de los niveles séricos en la hormona paratiroidea conocida como PTH: estos productos podrían por tanto ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hiperparatiroidismo.

La homeostasis anormal del fósforo, tal como la hipofosfatemia, puede caracterizarse como se describe en los libros de texto médicos convencionales, pero sin limitación, Harrison's Principles of Internal Medicine. El compuesto y composición de la presente invención puede utilizarse, en particular, para participar en una reducción de los niveles séricos en la hormona paratiroidea conocida como PTH: estos productos podrían por tanto ser útiles para el tratamiento de enfermedades tales como hipofosfatemia.

Las enfermedades o trastornos de podocitos tratados por métodos de la presente invención provienen de las perturbaciones en una o más funciones de los podocitos. Estas funciones de los podocitos incluyen: (i) una barrera de tamaño a la proteína; (ii) barrera de carga a la proteína; (iii) mantenimiento de la forma del asa capilar; (iv) contrarrestar la presión intraglomerular; (v) síntesis y mantenimiento de la membrana basal glomerular (GMB); (vi) producción y secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) necesario para la integridad de las células endoteliales glomerulares (GEN). Dichos trastornos o enfermedades incluyen, pero sin limitación, pérdida de podocitos (podocitopenia), mutación de podocitos, un aumento de la anchura de los pedicelos o una reducción de la longitud del diafragma de filtración. La enfermedad o trastorno relacionado con los podocitos puede ser el borramiento o una disminución de la densidad de podocitos. La disminución de la densidad de podocitos podría deberse a una reducción del número de podocitos, por ejemplo, debido a apoptosis, desprendimiento, falta de proliferación, daño en el ADN o hipertrofia.

La enfermedad o trastorno relacionado con los podocitos puede deberse a una lesión de podocitos. La lesión de podocitos puede deberse a tensión mecánica, tal como presión arterial alta, hipertensión o isquemia, falta de suministro de oxígeno, una sustancia tóxica, un trastorno endocrinológico, una infección, un agente de contraste, un traumatismo mecánico, un agente citotóxico (cis-platino, adriamicina, puomicina), inhibidores de calcineurina, una

inflamación (por ejemplo, debido a una infección, un traumatismo, anoxia, obstrucción o isquemia), radiación, una infección (por ejemplo, bacteriana, fúngica o vírica), una disfunción del sistema inmunitario (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad sistémica o nefropatía por IgA), un trastorno genético, un medicamento (por ejemplo, agente antibacteriano, agente antivírico, agente antifúngico, agente inmunosupresor, agente antiinflamatorio, agente analgésico o antineoplásico), una insuficiencia orgánica, un trasplante de órgano o uropatía. La isquemia puede ser anemia falciforme, trombosis, trasplante, obstrucción, choque o pérdida de sangre. Los trastornos genéticos pueden incluir el síndrome nefrítico congénito del tipo finlandés, la nefropatía membranosa fetal o mutaciones en proteínas específicas de podocitos.

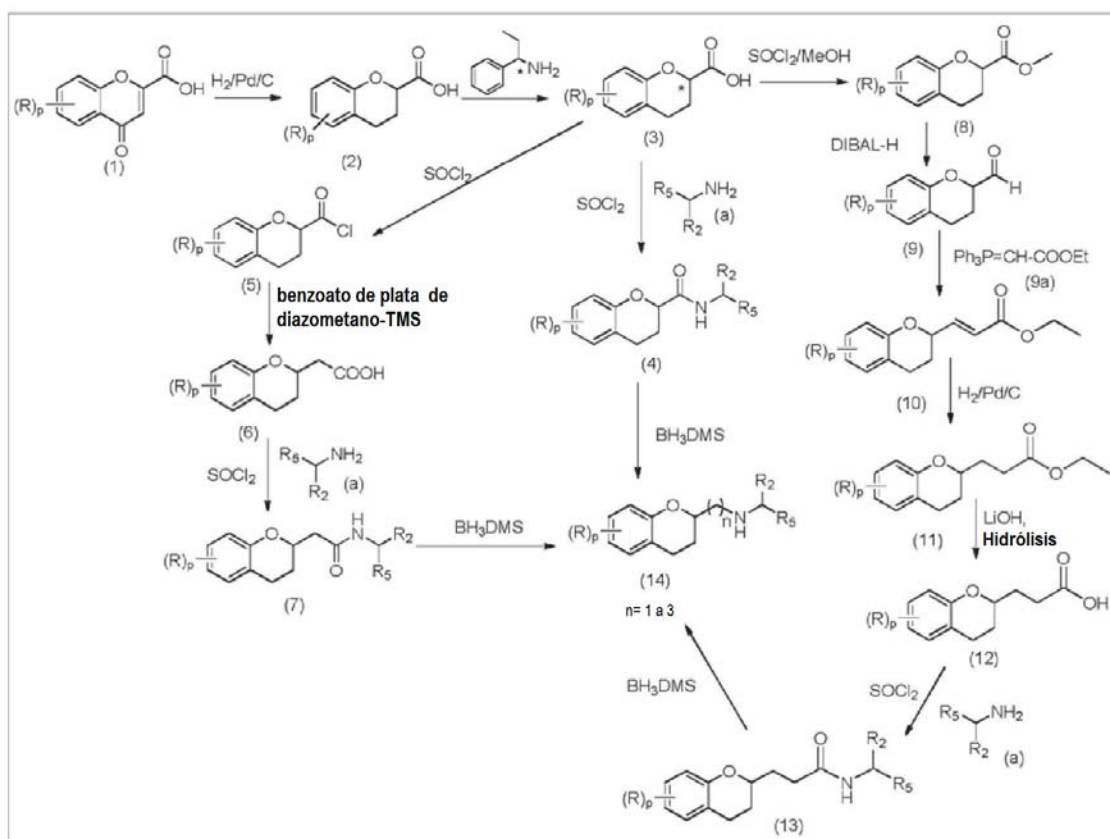
10 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar trastornos de movilidad intestinal anómala, tales como diarrea. Los métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula (V). La diarrea puede ser diarrea exudativa, es decir, resultante de daño directo a la mucosa intestinal delgada o gruesa. Este tipo de diarrea puede ser causada por trastornos infecciosos o inflamatorios del intestino. La diarrea exudativa puede estar asociada con cirugía gastrointestinal o abdominal, quimioterapia, radioterapia, inflamación o lesión traumática tóxica. La diarrea puede ser secretora, lo que significa que hay un aumento en la secreción activa o hay una inhibición de la absorción. Hay poco o ningún daño estructural. La causa más común de este tipo de diarrea es el cólera. La diarrea puede deberse a la aceleración del tránsito intestinal (diarrea de tránsito rápido). Dicha afección puede producirse porque el flujo continuo rápido altera la capacidad del intestino para absorber agua.

20 El compuesto y la composición de la presente invención pueden usarse, en particular, para participar en un aumento de la secreción de gastrina o ácido gástrico para mejorar directa o indirectamente determinadas afecciones médicas tales como, pero sin limitación, gastritis atrófica o para mejorar la absorción de compuestos farmacológicos, fármacos o suplementos del tracto gastrointestinal aumentando la acidez gástrica.

25 Métodos de Preparación Generales

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse por técnicas conocidas en la materia. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse siguiendo la secuencia de reacción según se representa en el Esquema 1 al Esquema 2. Además, en los siguientes esquemas, donde se mencionan bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento específicos, etc., se entiende que otras bases, ácidos, reactivos, disolventes, agentes de acoplamiento, etc., conocidos en la técnica también pueden utilizarse y por lo tanto están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Variaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, temperatura y/o duración de la reacción, que pueden utilizarse como se sabe en la técnica, también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Todos los isómeros de los compuestos descritos en estos esquemas, a menos que se especifique de otro modo, también están abarcados dentro del alcance de esta invención.

40 Esquema 1

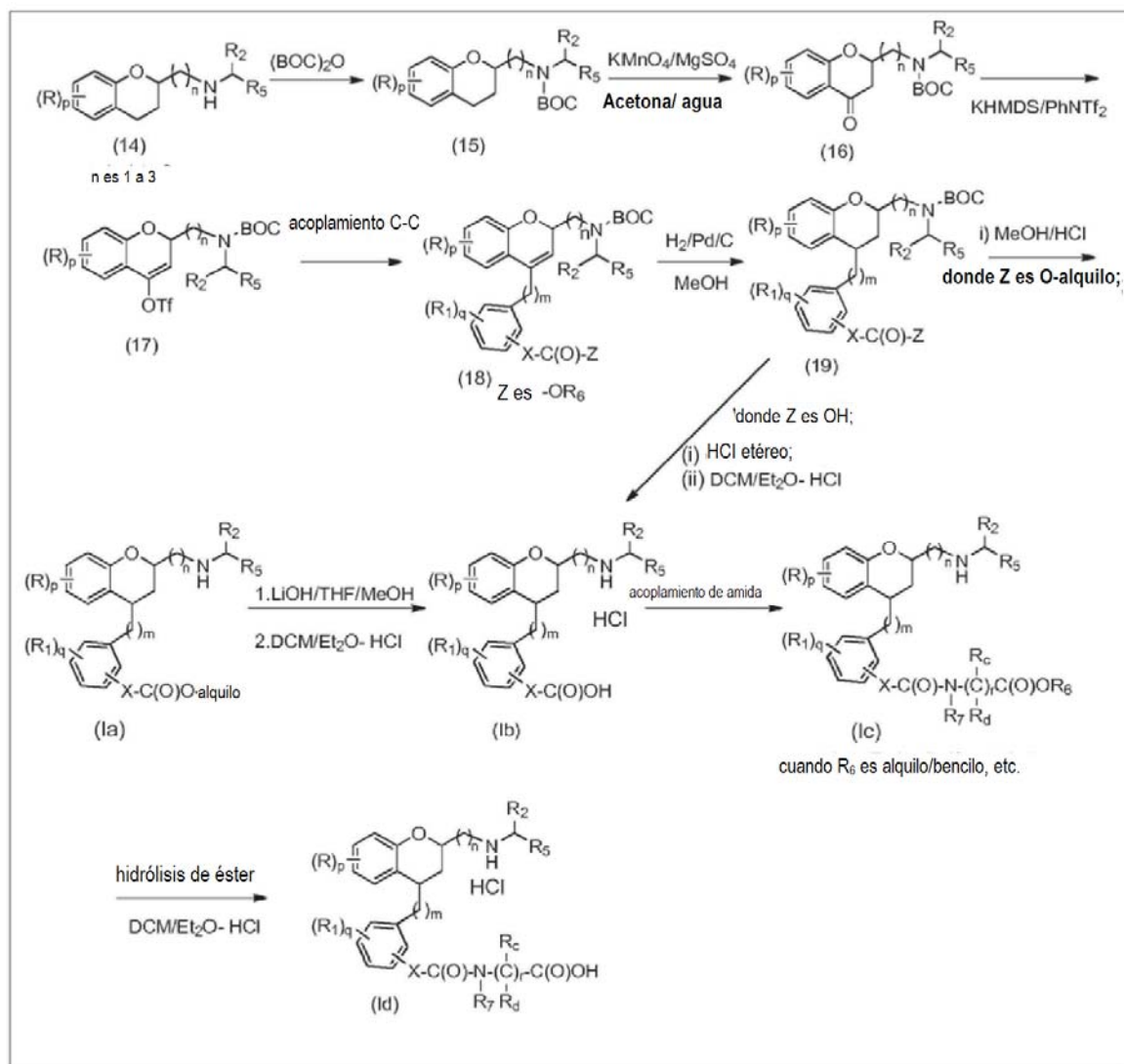


El compuesto de Fórmula (14) donde n es 1, se prepara siguiendo el procedimiento que se representa en el Esquema 1, partiendo de este modo de ácido cromona-2-carboxílico disponible en el mercado se reduce para dar el compuesto de Fórmula (2) con hidrógeno sobre Paladio-Carbono. El compuesto de Fórmula (2) puede resolverse utilizando R-(+)-1-fenilpropilamina o (S)-(+)-1-fenilpropilamina (documento WO2007/123941) que da el ácido resuelto correspondiente de Fórmula (3). El compuesto de Fórmula (3) se hace reaccionar con amina de Fórmula (a) en presencia de reactivos adecuados, tales como SOCl₂ para dar el compuesto de Fórmula (4). El compuesto de Fórmula (4) se somete a reducción usando agentes de reducción adecuados para dar el compuesto de Fórmula (14).

El compuesto de Fórmula (14) donde n es 2, se prepara a partir del compuesto de Fórmula (3) así, el compuesto de ácido de Fórmula (3) se hace reaccionar con SOCl₂ para dar el cloruro de ácido correspondiente de Fórmula (5). Adicionalmente, esta Fórmula (5) se somete a una homologación de un carbono (Síntesis de Arndt-Eistert) utilizando trimetilsilil diazometano, seguido de benzoato de plata para dar el compuesto de Fórmula (6). El compuesto de Fórmula (6) se hace reaccionar con la amina de Fórmula (a) usando reactivos adecuados, tales como SOCl₂ para dar el compuesto de Fórmula (7). El compuesto de Fórmula (7) se somete a reducción usando agentes de reducción adecuados para dar el compuesto de Fórmula (14).

De forma análoga, el compuesto de Fórmula (14) donde n es 3, se prepara a partir de la Fórmula (3) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (3) con SOCl₂ en presencia de alcohol para dar el éster correspondiente. El compuesto de Fórmula (8) se reduce para dar el aldehído de Fórmula (9). Este compuesto de Fórmula (9) se somete a reacción de Wittig para dar los alquenos correspondientes de Fórmula (10). El compuesto de Fórmula (10) se reduce para dar el compuesto de Fórmula (11). Además, este compuesto de éster de Fórmula (11) puede hidrolizarse para dar el ácido correspondiente de Fórmula (12) usando una base adecuada, tal como NaOH, LiOH, etc. El compuesto de Fórmula (12) se hace reaccionar con amina de Fórmula (a) usando reactivos adecuados, por ejemplo SOCl₂, para dar el compuesto de Fórmula (13). El compuesto de Fórmula (13) se somete a reducción usando agentes de reducción adecuados para dar el compuesto de Fórmula (14).

Esquema 2



El compuesto de Fórmula (1a), (1b), (1c) o (1d) donde X, R, R₁, R₂, R₅, R₇, R_c, R_d, 'm', 'n', 'p', 'q' y 'r' son como se definen anteriormente en el presente documento, puede prepararse siguiendo el procedimiento que se representa en el Esquema 2 partiendo de Fórmula (14), que se protege con BOC-anhídrido para dar el compuesto protegido con N-BOC de Fórmula (15). El compuesto de Fórmula (15) se oxida con un agente de oxidación adecuado para dar el compuesto de Fórmula (16) (Chem. Eur. J. 2009, 15, 3403 -3410). El compuesto de Fórmula (16) se convierte en trifluorometanosulfonato de Fórmula (17) usando PhNTf₂ (*N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) en presencia de KHMDS (hexametildisilazida potásica), que se somete adicionalmente a una reacción de acoplamiento carbono-carbono (C-C) con el ácido borónico / éster borónico correspondiente siguiendo los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, reacción de acoplamiento de Suzuki para dar el compuesto de Fórmula (18) donde Z es -OR₆ y R₆ es alquilo o bencilo, etc.

El doble enlace en el compuesto de Fórmula (18) se reduce utilizando hidrógeno sobre Paladio-Carbono para dar el compuesto de éster de Fórmula (19). Pero el compuesto de Fórmula (18) cuando Z es -OR₆ donde R₆ es bencilo, se convierte para dar el compuesto de ácido de Fórmula (19) donde Z es OH, realizando la reducción y la hidrólisis de bencil éster en una sola etapa usando hidrógeno sobre Paladio-Carbono en un disolvente adecuado. Este compuesto de éster de Fórmula (19) donde Z es OH, se somete a desprotección de Boc usando HCl etéreo, seguido de preparación de sal con ácido clorhídrico en un disolvente adecuado para dar el ácido correspondiente de Fórmula (1b).

Asimismo, el compuesto de Fórmula (19) se desprotege adicionalmente del grupo BOC utilizando ácido clorhídrico metanólico para proporcionar el compuesto de Fórmula (1a). Este compuesto de Fórmula (19) se obtiene en la mezcla diastereomérica tanto en proporciones iguales (50:50) como obtenido en proporciones diastereoméricas diferentes. Opcionalmente, estas mezclas diastereoméricas pueden separarse adicionalmente por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, cromatografía quiral, técnica de cristalización, etc., tanto en esta etapa como en cualquiera de las etapas posteriores. Además, el grupo éster en la Fórmula (1a) puede hidrolizarse para dar el ácido correspondiente utilizando una base adecuada, tal como NaOH, LiOH, KOH, etc., seguido de preparación de

sal con ácido clorhídrico en un disolvente adecuado para dar el ácido correspondiente de Fórmula (Ib). Este compuesto de ácido de Fórmula (Ib) se acopla con aminas adecuadas utilizando agentes de acoplamiento de amida adecuados siguiendo el procedimiento de acoplamiento de amida general como se describe en la técnica. Además, si el compuesto de Fórmula (Ic) es un éster, después puede hidrolizarse adicionalmente para dar el compuesto de ácido correspondiente de Fórmula (Id) usando una base adecuada, tal como NaOH, LiOH, KOH, etc., seguido de preparación de sal con ácido clorhídrico en un disolvente adecuado.

Parte experimental

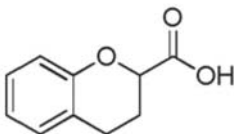
La invención se ilustra adicionalmente siguiendo los ejemplos que se proporcionan meramente como ejemplares de la invención y no limitan el alcance de la invención. Los ejemplos expuestos más adelante demuestran los procedimientos sintéticos para la preparación de los compuestos representativos. Determinadas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica y pretenden incluirse dentro del alcance de la invención. Las patentes y solicitudes de patente mencionadas anteriormente se incorporan en el presente documento por referencia.

A menos que se indique otra cosa, el tratamiento implica las siguientes operaciones: distribución de la mezcla de reacción entre la fase orgánica y acuosa, separación de capas, secado de la capa orgánica sobre sulfato sódico, filtración y evaporación del disolvente orgánico. La purificación, a menos que se mencione lo contrario, implica la purificación mediante técnicas cromatográficas en gel de sílice, usando generalmente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo de una polaridad adecuada como fase móvil.

Intermedios

Intermedio 1

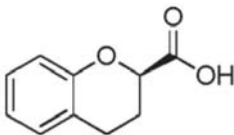
Ácido cromano-2-carboxílico



A una suspensión de ácido cromano-2-carboxílico disponible en el mercado (50 g, 281 mmol) en metanol (500 ml), se añadió una suspensión de (Pd al 10 %/C húmedo, 5 g) en agua (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se hidrogenó a 0,41 MPa (60 psi) a temperatura ambiente (TA) y se mantuvo adicionalmente en el depósito de hidrógeno hasta 0,41 MPa (60 psi) durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir ácido cromano-2-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (44,7 g, 95 %). m/z -178,02.

Intermedio 2

Ácido (R)-(-)-cromano-2-carboxílico



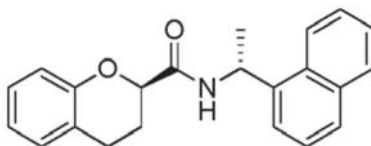
A una solución del Intermedio 1 (18,6 g, 104 mmol) en acetonitrilo (91 ml), se añadió gota a gota (R)-(+)-1-fenilpropilamina (9,14 g, 67,9 mmol) en solución de metil *tert*-butil éter (MTBE) (12 ml). Después, se añadió aproximadamente la mitad de la cantidad total de la solución de (R)-(+)-1-fenilpropilamina. La mezcla de reacción se pipeteó con unos pocos cristales de ((R)-(-)-cromano-2-carboxilato de (R)-(+)-1-fenilpropilamonio). La suspensión espesa resultante se diluyó con MTBE (80 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 6 h a TA. La sal se filtró, se lavó con MTBE y se secó. La sal (13,7 g) se suspendió en MTBE (80 ml) se añadió más cantidad de solución de HCl acuoso (1:1) (88 ml) y la mezcla se agitó en refrigeración a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con metil *tert*-butil éter (70 ml x 2). Los extractos se combinaron con la capa orgánica y la solución se lavó con una solución 1:1 de HCl (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanco (6,5 g); m/z -178,02.

C $[\alpha]^{20}_D = -6,8$ grados (c = 1 % en metanol) observado.

C $[\alpha]^{20}_D = -6,7$ grados. (c = 1 % en metanol) indicado en la *Patente*: US6133277 A1, 2000.

Intermedio 3

(*R*)-*N*-((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)croman-2-carboxamida

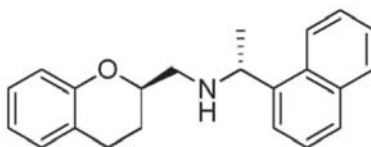


- 5 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (11,4 ml, 156 mmol) a una solución enfriada a 0 °C del Intermedio 2 (15,9 g, 89 mmol) en dicloruro de etileno (160 ml). La mezcla de reacción se dejó a TA, después se calentó a reflujo y se mantuvo adicionalmente durante 1 h, después se añadió cuidadosamente dimetil formamida (1 gota). El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener una masa oleosa. La solución de cloruro de ácido en diclorometano (DCM) (30 ml) se añadió a una
- 10 solución de (*R*)-1-(naftalen-1-il) etanamina (15,3 g, 89 mmol) y trietilamina (15,5 ml, 112 mmol) en DCM (130 ml) a 0 °C. La reacción se agitó adicionalmente durante 1 h a 0 °C. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (29 g, 98 %). m/z - 331,9.

15

Intermedio 4

(*R*)-*N*-((*R*)-Croman-2-ilmetil)-1-(naftalen-1-il)etanamina



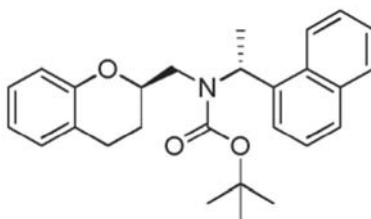
20

- A una solución del Intermedio 3 (11,8 g, 35,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (90 ml), se añadió complejo de borano-sulfuro de dimetilo (8,9 ml, 89 mmol, 10 M) a 0 °C. La reacción se dejó a TA, después se calentó a 70 °C y se mantuvo adicionalmente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió muy lentamente una solución 1:1 de HCl (15 ml). Después de inactivación, la reacción se calentó a 90 °C y se mantuvo adicionalmente durante 1 h. El THF se retiró por destilación al vacío y el residuo resultante se enfrió a 0 °C y se basificó con una solución 2 M de NaOH. El producto se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3) y se lavó con agua (25 ml x 2) y una solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa oleosa (11 g, 97 %). m/z -318,1.
- 25
- 30

Intermedio 5

((*R*)-Croman-2-ilmetil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

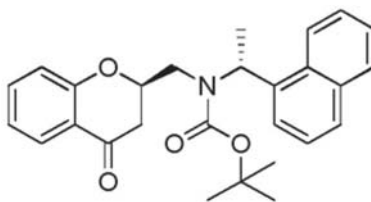
35



- A una solución del Intermedio 4 (11 g, 34,7 mmol) en acetonitrilo (90 ml), se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (9,7 ml, 41,6 mmol) y la solución se calentó a 50 °C y se mantuvo durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se enfrió a TA y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml x 2) y se lavó con agua (25 ml) posteriormente con solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa oleosa (13,9 g, 96 %). m/z -417,3.
- 40

45 Intermedio 6

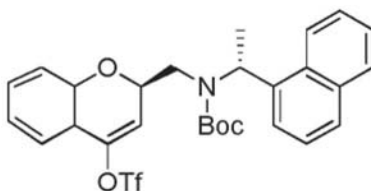
((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)((*R*)-4-oxocroman-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



- La mezcla del Intermedio 5 (13,7 g, 32,8 mmol), sulfato de magnesio (9,5 g, 79 mmol) en acetona (160 ml) y agua (80 ml) se enfrió a 0 °C. A esto, se añadió en porciones KMnO_4 (28,5 g, 180 mmol) durante 1 h de 0 a 5 °C. Después, la mezcla de reacción se dejó a TA y se agitó adicionalmente durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La masa de reacción se filtró y el filtrado se extrajo en acetato de etilo (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución saturada de sulfito sódico (30 ml), seguido de agua (50 ml) y una solución de salmuera (40 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Esto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de acetato de etilo al 5 % en hexano como eluyente para dar el compuesto del título (9,6 g, 68 %). m/z -454,1 como Na^+ .

Intermedio 7

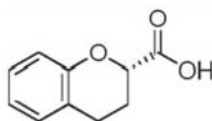
- Trifluorometanosulfonato de (2R)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-4a,8a-dihidro-2H-cromen-4-ilo



- A una solución del Intermedio 6 (0,9 g, 2,09 mmol) en THF (5 ml), se añadió bis(trimetilsilil)amida potásica (0,6 g, 3,13 mmol) a -78 °C y se agitó durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-(trifluorometil)sulfonyl metano sulfonamida (0,89 g, 2,5 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. A esta mezcla de reacción se añadió agua (3 ml) a -78 °C, después se dejó a TA. La masa de reacción se extrajo con éter dietílico (25 ml x 2), se lavó con agua (25 ml x 2), seguido de salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Se purificó por cromatografía ultrarrápida utilizando acetato de etilo al 5 % en hexano para obtener el compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 77 %). m/z -586,1 como Na^+ .

Intermedio 8

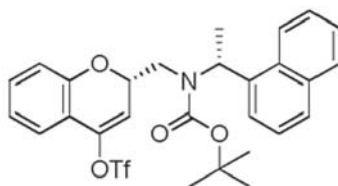
- Ácido (S)-croman-2-carboxílico



- El compuesto del título se resolvió siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 2 tomando el Intermedio 1 y (S)-(+)-1-fenil propil amina como agente de resolución. m/z -178.

Intermedio 9

- Trifluorometanosulfonato de (S)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-ilo



El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

- Etapas 1- El Intermedio 8 se hizo reaccionar con (*R*)-1-(naftalen-1-il) etanamina siguiendo un procedimiento

similar al descrito en el Intermedio 3;

Etapa 2- La reducción del Intermedio de la Etapa 1 utilizando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

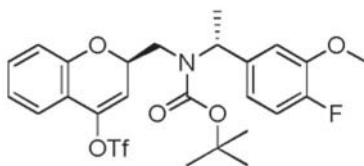
5 Etapa 3- La protección de BOC del Intermedio de la Etapa 2 usando BOC anhídrido en presencia de acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;

Etapa 4- La oxidación del Intermedio de la Etapa 3 usando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;

10 Etapa 5- El intermedio de la Etapa 4 tratando con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluoro metil) sulfonyl) metano sulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z- 586,1 como Na^+ .

Intermedio 10

15 Trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-ilo



20 El compuesto del título se preparó siguiendo cinco etapas:

Etapa 1: Tomando el Intermedio 2 y el clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil) etanamina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3.

Etapa 2: Reducción del Intermedio de la Etapa 1 usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4.

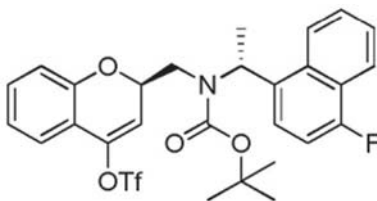
25 Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 se protegió con BOC haciendo reaccionar con BOC anhídrido en presencia de acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5.

Etapa 4- Oxidación del Intermedio de la Etapa 3 utilizando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6.

30 Etapa 5: El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el Intermedio de la Etapa 4 con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl) metano sulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z- 584,1 como Na^+ .

Intermedio 11

35 Trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)-2H-cromen-4-ilo



40 El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

Etapa 1: El Intermedio 2 se hizo reaccionar con el clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il) etanamina correspondiente, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3.

Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4.

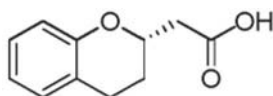
45 Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 se protegió con BOC haciendo reaccionar con BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5.

Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se sometió a una reacción de oxidación usando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6.

50 Etapa 5: El Intermedio de la Etapa 4 se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluoro metil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z- 481,7(m- 100).

Intermedio 12

55 Ácido (*S*)-2-(croman-2-il)acético



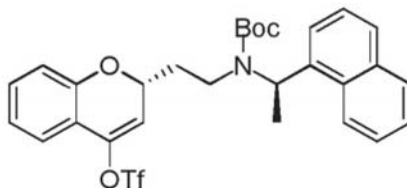
5 A una solución del Intermedio 8 (0,5 g, 2,81 mmol) en dicloruro de etileno (10 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,35 ml, 4,77 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó a reflujo y se mantuvo durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener una masa oleosa (0,55 g).

10 A una solución de cloruro de (S)-croman-2-carbonilo (0,2 g, 1,02 mmol) en THF seco (5 ml), se añadió lentamente trietilamina (0,28 ml, 2,03 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió trimetilsilildiazometano (1 ml, 2,03 mmol, 2 M). La reacción se controló por TLC, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para obtener (S)-2-(croman-2-il)-2-oxoetanodiazonio en bruto (0,16 g, rendimiento del 77 %).

15 A una solución de benzoato de plata (0,047 g, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml), se añadió trietilamina (0,28 ml, 2,03 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió lentamente (S)-2-(croman-2-il)-2-oxoetanodiazonio (0,16 g, 0,79 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó a TA y se mantuvo durante una noche. La reacción se controló por TLC después de la finalización de la reacción y la mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó con 1:1 de HCl, se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío para obtener un producto en bruto. La purificación adicional se realizó utilizando cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en n-Hexano) para obtener el compuesto del título (60 mg, rendimiento del 30,7 %). m/z-192,13.

Intermedio 13

25 Trifluorometanosulfonato de (R)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)-2H-cromen-4-ilo

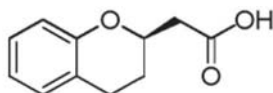


El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

30 Etapa 1: El Intermedio 12 se acopló con (R)-1-(naftalen-1-il)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;
 Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;
 35 Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;
 Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO₄, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;
 40 Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 anterior se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z: 478,0 (m-100).

Intermedio 14

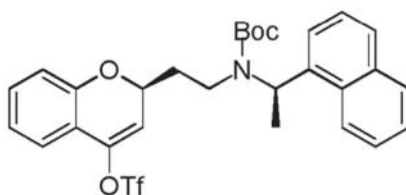
45 Ácido (R)-2-(croman-2-il)acético



50 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 12 tomando el Intermedio 2; m/z -192,13.

Intermedio 15

55 Trifluorometanosulfonato de (S)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)-2H-cromen-4-ilo

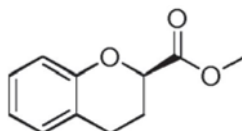


El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

- 5 Etapa 1: el Intermedio 14 se acopló con (*R*)-1-(naftalen-1-il)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;
 Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;
 10 Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC, utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;
 Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO₄, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;
 15 Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 anterior se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z: 478 (m-100).

Intermedio 16

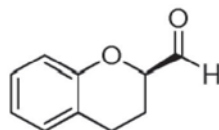
20 Croman-2-carboxilato de (*R*)-metilo



- 25 A una solución del Intermedio 2 (15 g, 84 mmol) en metanol (140 ml) se añadió cloruro de tionilo (15,36 ml, 210 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a 65 °C y se mantuvo durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se evaporó y se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), seguido de una solución de salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida para dar una masa oleosa e incolora (15,6 g, 96 %); m/z -192,8.

30 Intermedio 17

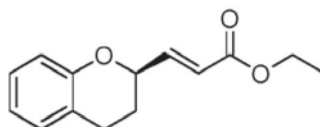
(*R*)-Croman-2-carbaldehído



- 35 A una solución del Intermedio 16 (15,6 g, 81 mmol) en una mezcla de tolueno seco (120 ml) y DCM (30 ml), se añadió gota a gota DIBAL-H (85 ml, 85 mmol, 1 M) a -65 °C y se agitó adicionalmente durante 2 h a la misma temperatura. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (15 ml) a -65 °C y se dejó a TA, se filtró a través de celite, se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), se lavó con agua (25 ml) y una solución de salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20 % en Hexano) para dar el compuesto del título (12,5 g, 95 %); m/z -162,94.

45 Intermedio 18

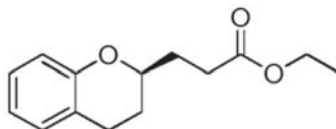
3-(Croman-2-il)acrilato de (*R,E*)-etilo



A una solución del Intermedio 17 (11,2 g, 69,1 mmol) y 2-(trifenilo fosforanilideno) acetato de etilo (26,5 g, 76 mmol) en tolueno (115 ml) se calentó a 110 °C y se mantuvo durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se dejó a TA, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml), seguido de una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10 % en hexano) para dar el compuesto del título en forma de una masa oleosa e incolora (11,1 g, 69,2 %); m/z -232,11.

Intermedio 19

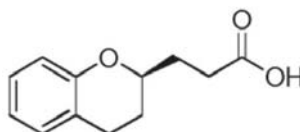
3-(Croman-2-il) propanoato de (R)-etilo



A una suspensión de paladio al 10 % sobre carbono (2,1 g, 50 % húmedo) en etanol (10 ml), se añadió cuidadosamente el Intermedio 18 (11,1 g, 47,8 mmol) en etanol (100 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a una presión de globo de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto en forma de una masa oleosa e incolora (11,1 g, 99 %); m/z -234,4.

Intermedio 20

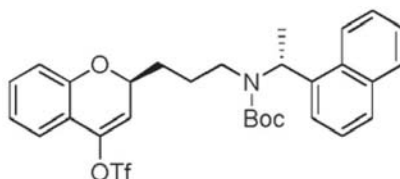
Ácido (R)-3-(croman-2-il)propanoico



A una solución del Intermedio 19 (11,1 g, 47,4 mmol) en THF (100 ml), metanol (100 ml) y agua (10 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (2,98 g, 71,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución diluida de HCl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), se lavó con agua (50 ml x 2), seguido de una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco (9,2 g, 94 %); m/z -206,17.

Intermedio 21

Trifluorometanosulfonato de (S)-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)-2H-cromen-4-ilo



El compuesto del título se preparó siguiendo cinco etapas:

Etapa 1: El intermedio 20 se acopló con (*R*)-1-(naftalen-1-il)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;

Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

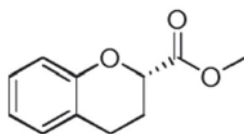
Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC, utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;

Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO₄, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;

Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 anterior se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z: 491,4 (M-100).

Intermedio 22

Croman-2-carboxilato de (S)-metilo

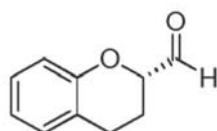


5

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 16 tomando el Intermedio 8; m/z -192,2.

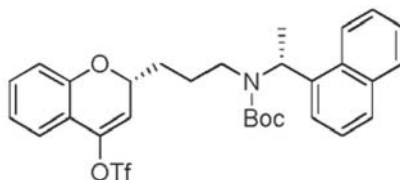
10 Intermedio 23

(S)-Croman-2-carbaldehído



15

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 17 tomando el Intermedio 22; m/z -163.

20 Intermedio 24Trifluorometanosulfonato de (R)-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)-2H-cromen-4-ilo

25 El compuesto del título se preparó siguiendo ocho etapas:

Etapa 1: El intermedio 23 se hizo reaccionar con 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 18;

30 Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a hidrogenación con paladio al 10 %, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 19;

Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se hidrolizó en presencia de hidróxido de litio, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 20;

Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se condensó con (*R*)-1-(naftalen-1-il) etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;

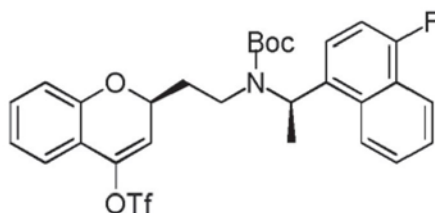
35 Etapa 5: El Intermedio de la Etapa 4 anterior se sometió a una reacción de reducción utilizando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

Etapa 6: El Intermedio de la Etapa 5 anterior se protegió con BOC haciendo reaccionar con BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5.

40 Etapa 7: El Intermedio de la Etapa 6 se sometió a una reacción de oxidación usando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6.

Etapa 8: El Intermedio de la Etapa 7 se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluoro metil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7: m/z: 491,4 (M- 100).

45 Intermedio 25Trifluorometanosulfonato de (S)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)-2H-cromen-4-ilo

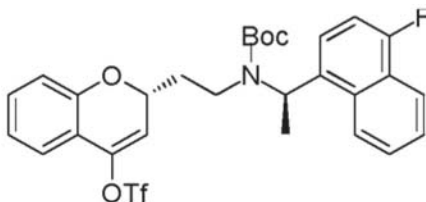


El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

- 5 Etapa 1: El Intermedio 14 se acopló con clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il) etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;
 Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;
 Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC, utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;
 10 Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;
 Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluoro metil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el
 15 Intermedio 7; m/z: 617,8 como Na^+ .

Intermedio 26

20 Trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil) ((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)-2H-cromen-4-ilo

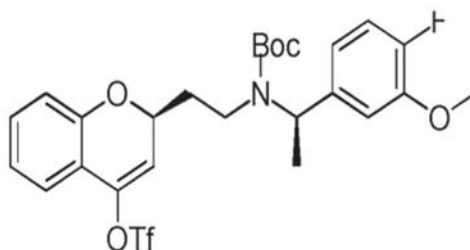


El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

- 25 Etapa 1: El Intermedio 12 se acopló con clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;
 Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;
 Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC, utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;
 30 Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;
 Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 anterior se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al
 35 descrito en el Intermedio 7; m/z: 617,8 como Na^+ .

Intermedio 27

40 Trifluorometanosulfonato de (*S*)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)etil)-2H-cromen-4-ilo



El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

Etapa 1: El Intermedio 14 se acopló con clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;

Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

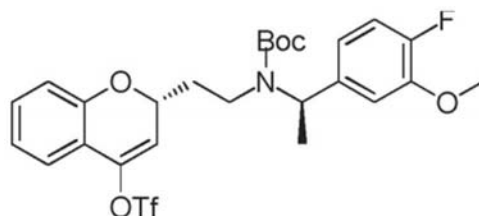
Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC, utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;

Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;

Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 anterior se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z: 576.

15 Intermedio 28

Trifluorometanosulfonato de (*R*)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)etil)-2H-cromen-4-ilo



El compuesto del título se preparó en cinco etapas:

Etapa 1: El Intermedio 12 se acopló con clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;

Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción usando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

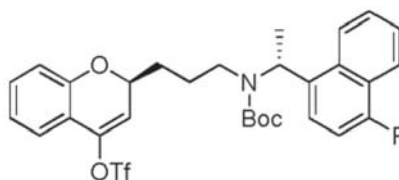
Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se sometió a protección de BOC, utilizando BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5;

Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se oxidó utilizando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6;

Etapa 5: Finalmente, el Intermedio de la Etapa 4 anterior se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7; m/z: 576.

35 Intermedio 29

Trifluorometanosulfonato de (*S*)-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)-2H-cromen-4-ilo



El compuesto del título se preparó siguiendo cinco etapas:

Etapa 1: El Intermedio 20 se condensó con clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;

Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción utilizando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se protegió con BOC haciendo reaccionar con BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5.

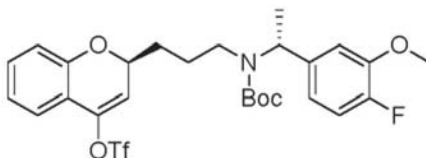
Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se sometió a una reacción de oxidación usando KMnO_4 , siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6.

Etapa 5: El Intermedio de la Etapa 4 se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el

Intermedio 7: m/z: 509,6 (M- 100).

Intermedio 30

- 5 Trifluorometanosulfonato de (S)-2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)propil)-2H-cromen-4-ilo



- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo cinco etapas:

Etapa 1: El Intermedio 20 se condensó con clorhidrato de (*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etanamina, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 3;

- 15 Etapa 2: El Intermedio de la Etapa 1 anterior se sometió a una reacción de reducción utilizando complejo de borano sulfuro de dimetilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 4;

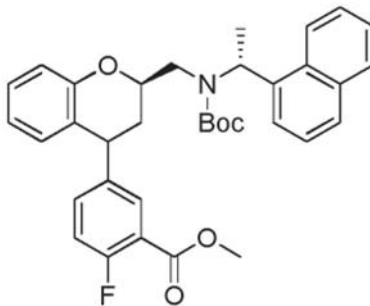
Etapa 3: El Intermedio de la Etapa 2 anterior se protegió con BOC haciendo reaccionar con BOC anhídrido en acetonitrilo, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 5.

Etapa 4: El Intermedio de la Etapa 3 se sometió a una reacción de oxidación usando KMnO₄, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 6.

- 20 Etapa 5: El Intermedio de la Etapa 4 se hizo reaccionar con 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluoro metil)sulfonyl)metanosulfonamida en presencia de KHMDS, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Intermedio 7: m/z: 489,8 (M- 100).

Intermedio 31

- 25 5-((2*R*)-2-(((*tert*-Butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo



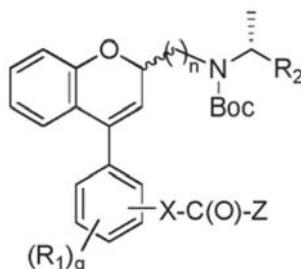
- 30 Etapa 1: 5-((*R*)-2-(((*tert*-Butoxicarbonil) ((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)-2H-cromen-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo

- 35 El Intermedio 7 (0,850 g, 1,503 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y agua (0,5 ml), después se añadieron ácido (4-fluoro-3-(metoxicarbonil) fenil)borónico (0,45 g, 2,254 mmol) y Na₂CO₃ (0,478 g, 4,51 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 20 minutos, se añadió tetraquis(trifenilfosfano)paladio (0) (Pd(Ph₃P)₄) (0,087 g, 0,075 mmol) en una purga de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se mantuvo adicionalmente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El sólido separado en la masa de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2) y se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 % en Hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,72 g, rendimiento del 85 %); m/z- 467,1.

Etapa 2: 5-((2*R*)-2-(((*tert*-Butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il) etil) amino) metil) croman-4-il)-2-fluorobenzoato de metilo

- 45 A una solución agitada del Intermedio de la Etapa 1 (0,7 g, 1,242 mmol) en metanol (10 ml), se añadió cuidadosamente paladio al 10 % sobre carbono (150 mg) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a una presión de globo de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto (0,7 g, rendimiento del 100 %). El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla diastereomérica que tiene proporciones diastereoméricas diferentes; m/z-469,2 (M-100).
- 50

Los siguientes Intermedios 32 a 96 dados en la Tabla 1 se prepararon en dos etapas: Etapa 1: Síntesis de intermedio de cromeno (acoplamiento de C-C):

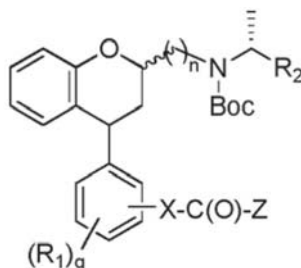


5 donde R_2 es arilo sustituido o sin sustituir; X, Z, R_1 , 'n' y 'q' son como se definen anteriormente en el presente documento;

El intermedio de cromeno se preparó siguiendo el procedimiento.

10 El Intermedio de triflato, por ejemplo, uno cualquiera del Intermedio 7, Intermedios 9 a 11, Intermedio 13, Intermedio 15, Intermedio 21 o Intermedios 24 a 30 se disolvió en una mezcla de tolueno, etanol y agua. Después, se añadieron ácido fenil borónico opcionalmente sustituido y Na_2CO_3 en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió Pd $(\text{Ph}_3\text{P})_4$ en un purgado de nitrógeno, después se calentó a 65°C y se mantuvo adicionalmente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, 15 después con una solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. Este compuesto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del título.

20 Etapa 2: Síntesis de intermedio de cromano (reducción de doble enlace):



donde R_2 es arilo sustituido o sin sustituir; X, Z, R_1 , 'n' y 'q' son como se definen anteriormente en el presente documento;

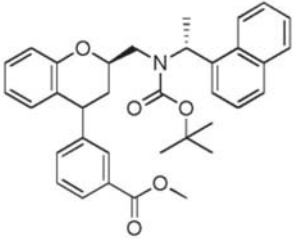
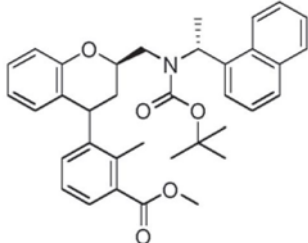
25 El intermedio de cromano se preparó siguiendo el procedimiento.

A una solución agitada del Intermedio de la Etapa 1 anterior en metanol, se añadió cuidadosamente paladio al 10 % sobre carbono en metanol y la mezcla se agitó durante una noche a una presión de globo de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto. En esta etapa, se obtuvieron los compuestos de diastereómeros del título en diferentes proporciones diastereoméricas.

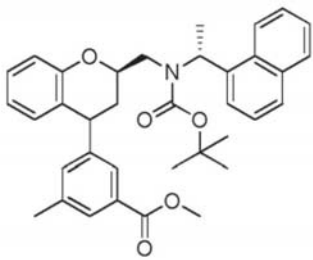
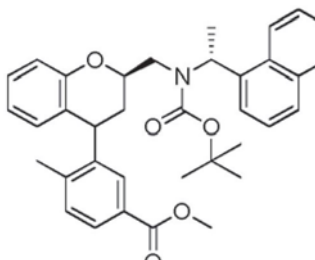
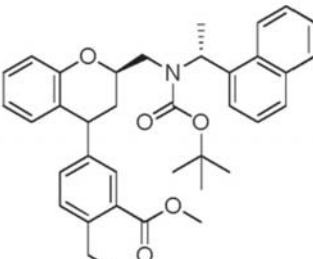
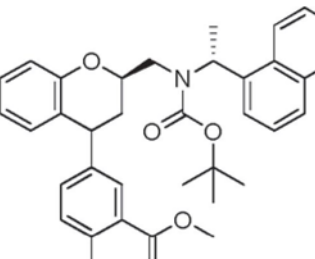
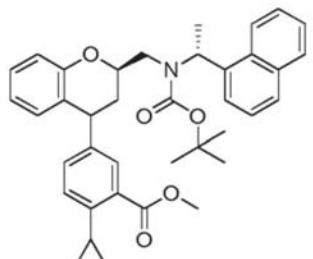
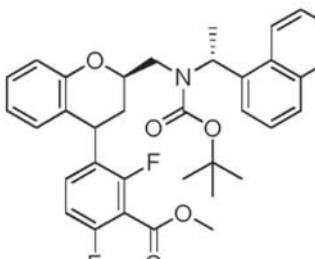
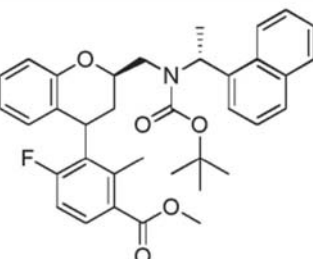
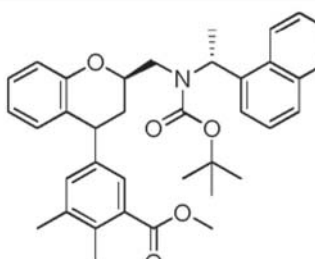
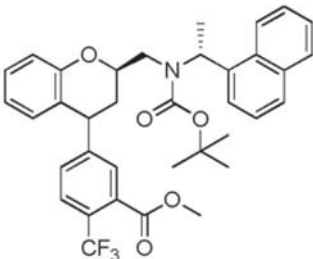
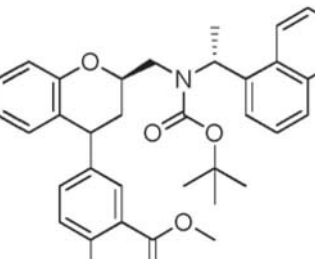
30 Los intermedios de 32 a 96 como se mencionan en la Tabla1 posterior se obtuvieron en forma de una mezcla diastereomérica que tiene diferentes proporciones diastereoméricas, siguiendo el procedimiento que se describe en la Etapa 1 y después Etapa 2;

35

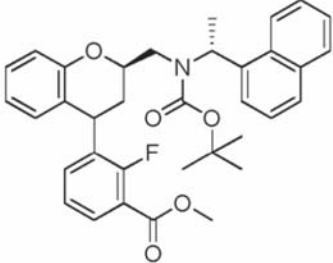
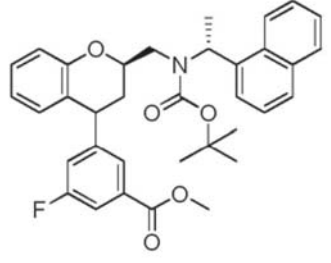
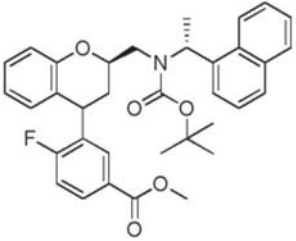
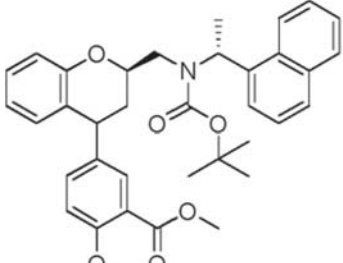
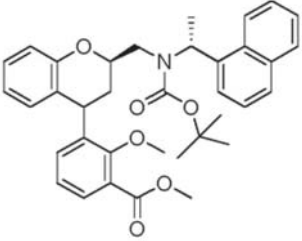
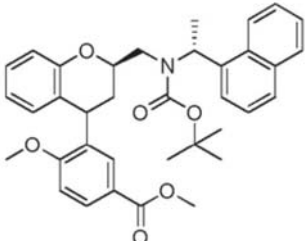
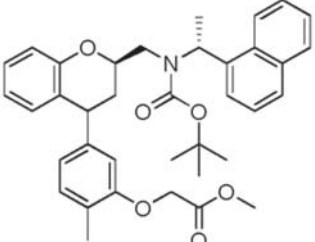
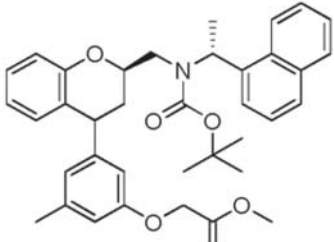
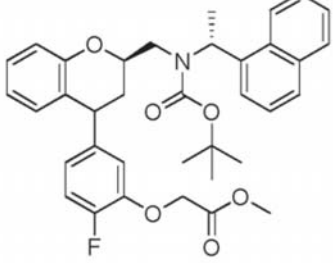
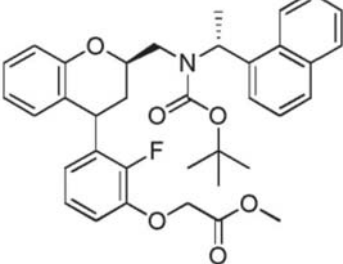
Tabla 1:

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
32	 452,2 (M-100)	33	 509,69 (M-55)

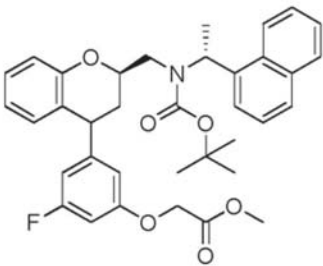
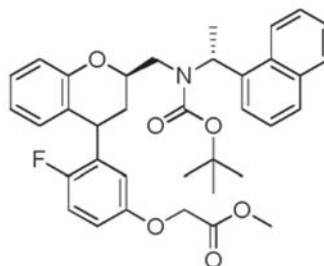
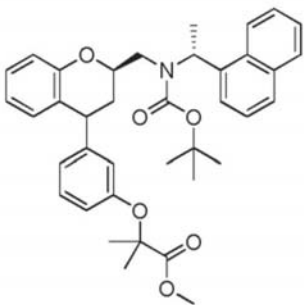
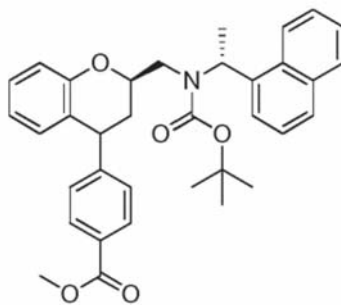
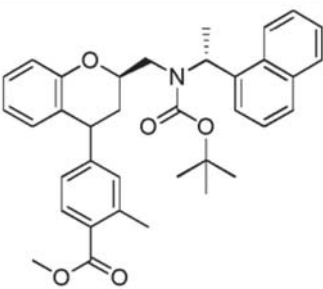
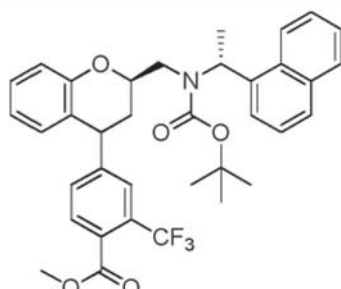
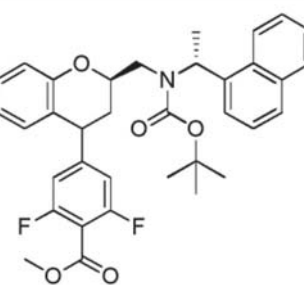
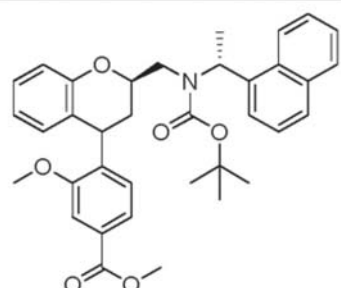
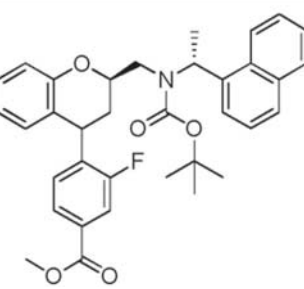
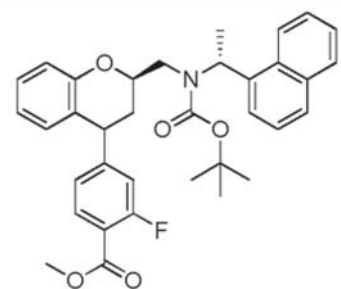
(continuación)

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
34	 <p>509,69 (M-55)</p>	35	 <p>509,69 (M-55)</p>
36	 <p>479,56 (M-100)</p>	37	 <p>594,5</p>
38	 <p>591,95</p>	39	 <p>488,1 (M-100)</p>
40	 <p>484,2 (M-100)</p>	41	 <p>480,1 (M-100)</p>
42	 <p>620</p>	43	 <p>463,1 (M-100)</p>

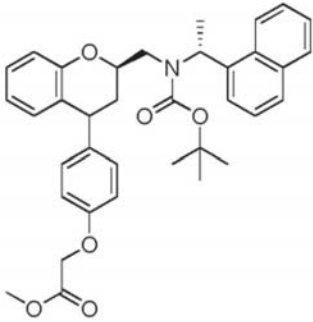
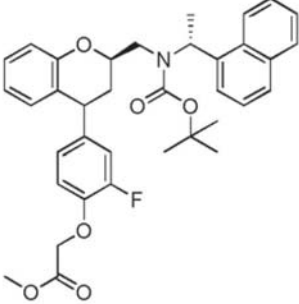
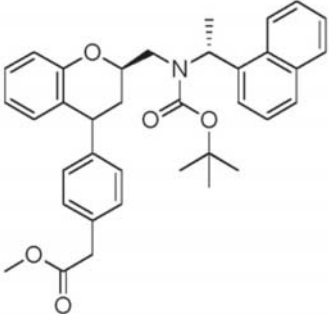
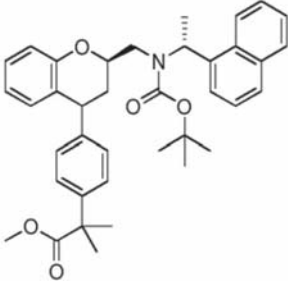
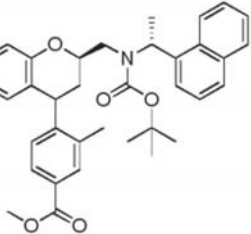
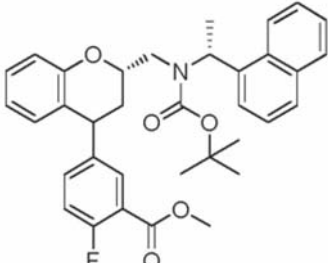
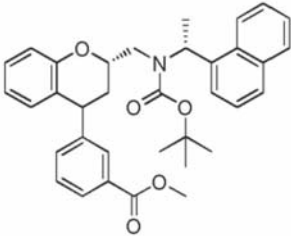
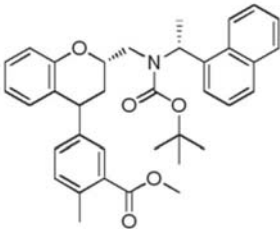
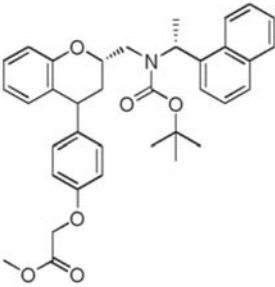
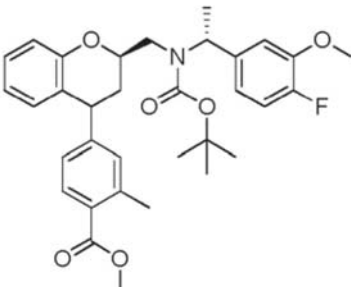
(continuación)

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
44	 <p>470,2 (M-100)</p>	45	 <p>470,2 (M-100)</p>
46	 <p>470,2 (M-100)</p>	47	 <p>480,68 (M-100)</p>
48	 <p>480,68 (M-100)</p>	49	 <p>480,68 (M-100)</p>
50	 <p>496 (M-100)</p>	51	 <p>496,1 (M-100)</p>
52	 <p>500 (M-100)</p>	53	 <p>500 (M-100)</p>

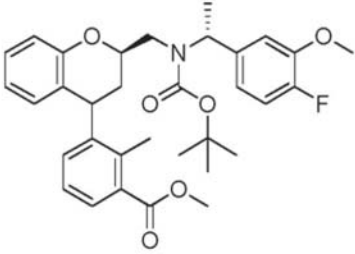
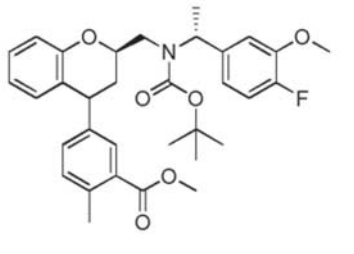
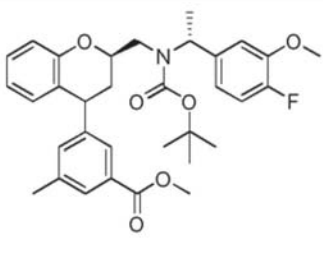
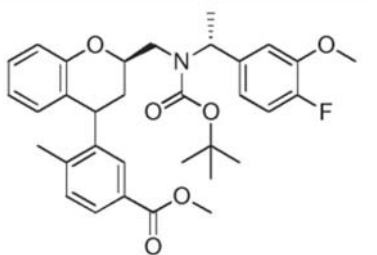
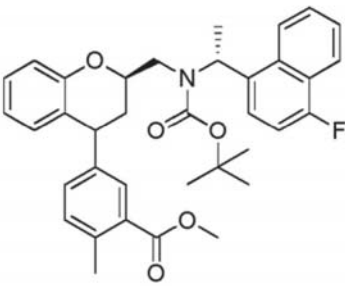
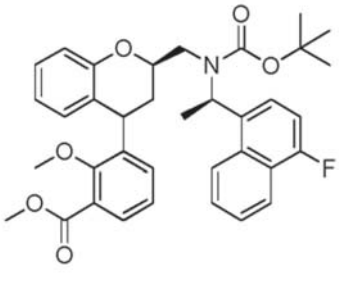
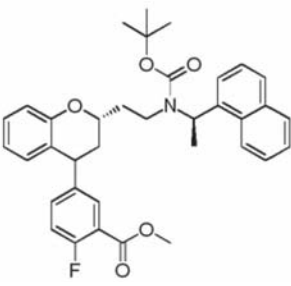
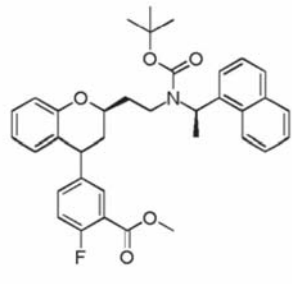
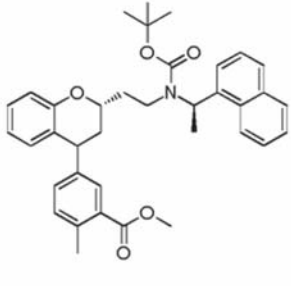
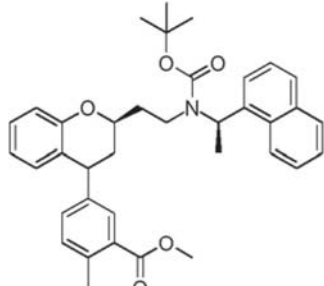
(continuación)

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
54	 <p>500 (M-100)</p>	55	 <p>500 (M-100)</p>
56	 <p>555,2 (M-55)</p>	57	 <p>511,9 (M-39)</p>
58	 <p>466,2 (M-100)</p>	59	 <p>620,1</p>
60	 <p>488,1 (M-100)</p>	61	 <p>581,33</p>
62	 <p>469,3 (M-100)</p>	63	 <p>569,32</p>

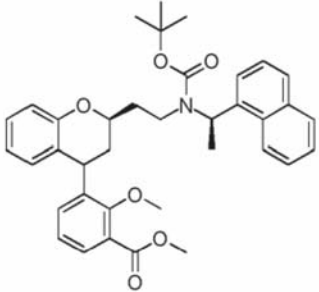
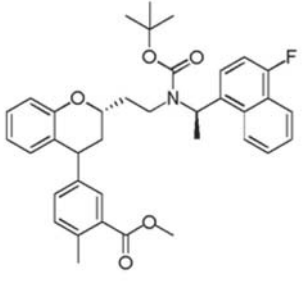
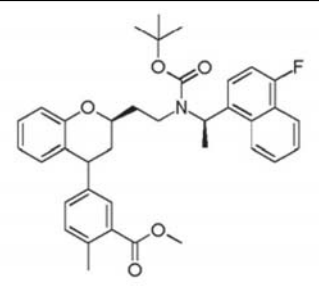
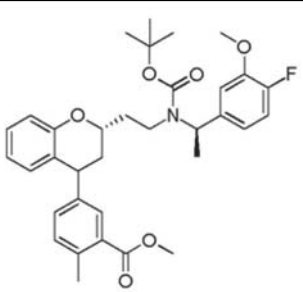
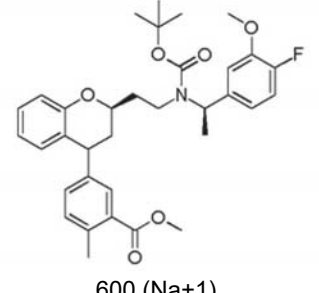
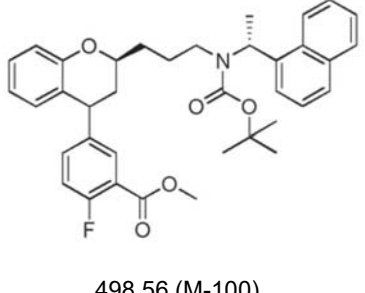
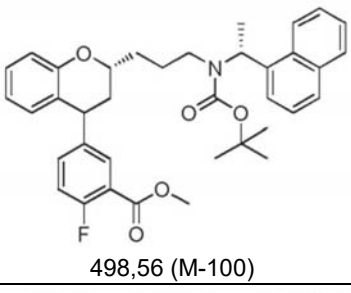
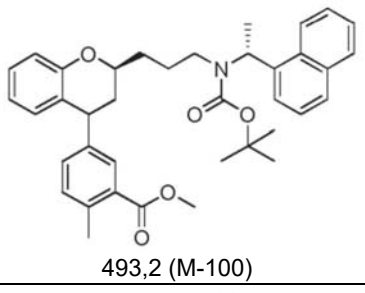
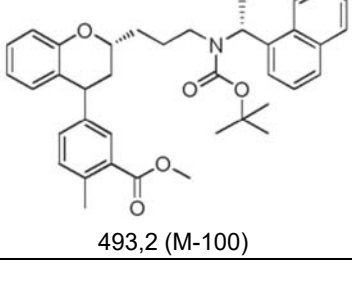
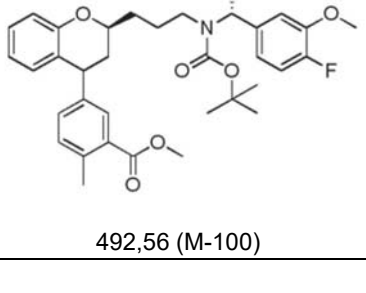
(continuación)

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
64	 526 (M-69)	65	 500 (M-100)
66	 466,1 (M-100)	67	 494,1 (M-100)
68	 563,3	69	 469,2 (M-100)
70	 451,7 (M-100)	71	 463,1 (M-100)
72	 526 (M-69)	73	 463,6 (M-100)

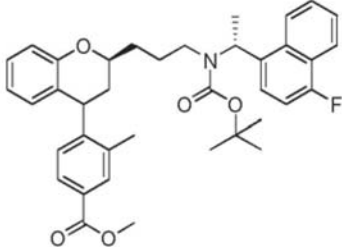
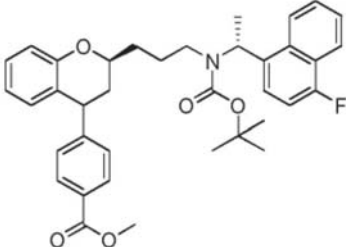
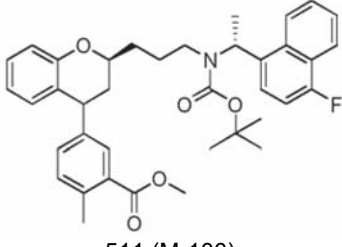
(continuación)

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
74	 <p>463,6 (M-100)</p>	75	 <p>463,6 (M-100)</p>
76	 <p>463,6 (M-100)</p>	77	 <p>463,6 (M-100)</p>
78	 <p>484,29 (M-100)</p>	79	 <p>500 (M-100)</p>
80	 <p>484,1 (M-100)</p>	81	 <p>484,1 (M-100)</p>
82	 <p>480,1 (M-100)</p>	83	 <p>480,1 (M-100)</p>

(continuación)

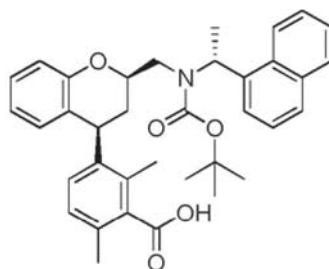
Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
84	 495	85	 497,7 (M-100)
86	 497,7 (M-100)	87	 600 (Na+1)
88	 600 (Na+1)	89	 498,56 (M-100)
90	 498,56 (M-100)	91	 493,2 (M-100)
92	 493,2 (M-100)	93	 492,56 (M-100)

(continuación)

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
94	 511,8 (M-100)	95	 497,7 (M-100)
96	 511 (M-100)		

Intermedio 97Ácido 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2,6-dimetilbenzoico

5



Etapa 1: Ácido 3-((*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)-2*H*-cromen-4-il)-2,6-dimetilbenzoico

10

El Intermedio 7 (0,32 g, 0,57 mmol) se disolvió en tolueno (5 ml), etanol (5 ml) y agua (0,5 ml), después se añadieron ácido 3-((benciloxi)carbonil)-2,4-dimetilfenil)borónico (0,2 g, 0,57 mmol) y Na₂CO₃ (0,18 g, 1,7 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después se añadió Pd (Ph₃P)₄ (0,03 g, 0,028 mmol) en purgado con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se mantuvo adicionalmente durante 1 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2) y se lavó con agua (15 ml) y una solución de salmuera (15 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5 % en Hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,25 g, rendimiento del 67,3 %); m/z- 654,7.

15

20

Etapa 2: Ácido 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)-2,6-dimetilbenzoico

25

A una solución agitada del Intermedio de la Etapa 1 anterior (0,25 g, 0,38 mmol) en metanol (5 ml), se añadió cuidadosamente paladio al 10 % sobre carbono (40 mg) en metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a una presión de globo de hidrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto (0,15 g, rendimiento del 69,6 %) m/z-465,9 (M-100). Los dos diastereómeros se separaron utilizando el siguiente método de HPLC preparativa quiral. Método de separación: LUX AMYLOSE-2, 250 x 4,6, 5u;

30

Fase móvil: A: Hexano/IPA (9:1, TFA al 0,1 %), A = 100 %v/v.

Los Intermedios 98 a 101 posteriores como se mencionan en la Tabla 2 se prepararon siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Etapa 1 y después la Etapa 2 del Intermedio 97 en dos etapas, por tanto, la primera etapa de la reacción de acoplamiento de C-C se realizó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la Etapa 1 del Intermedio 97 tomando el Intermedio 15, el Intermedio 21, el Intermedio 24 o el Intermedio 27 y ácido (3-

((benciloxi)carbonil)-2,4-dimetil fenil)borónico. En esta etapa, se obtuvieron los compuestos de diastereómeros del título en diferentes proporciones diastereoméricas.

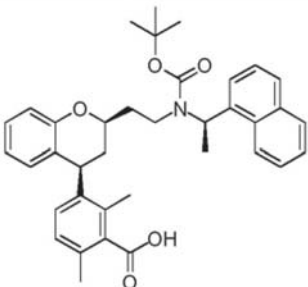
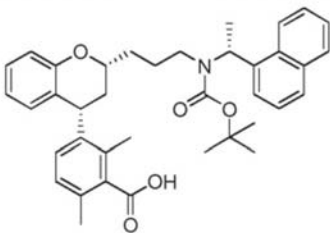
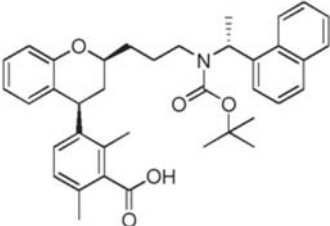
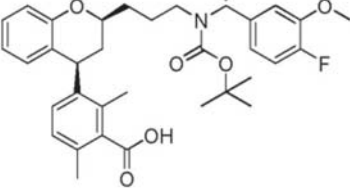
Además, los dos diastereómeros del Intermedio 98 se separaron utilizando HPLC preparativa quiral.

Método de separación: CHIRAL PAK IC, 250 x 4,6 5u; Fase móvil: A = Hexano/IPA (90:10, %v/v, DEA al 0,1 %), B = EtOH A: B 80/20 %v/v.

De forma análoga, los dos diastereómeros del Intermedio 99 al Intermedio 101 se separaron utilizando HPLC preparativa quiral. Método de separación: CELULOSA-1 250 x 4,6 5u; Fase móvil: A: Hexano/IPA (9:1, TFA al 0,1 %) B = IPA, A = 100 % v/v.

10

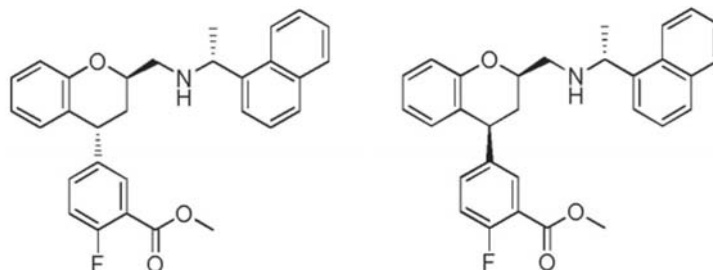
Tabla 2:

Intermedio	Masa de la estructura (m/z)	Intermedio	Masa de la estructura (m/z)
98	 479,7 (M-100)	99	 493,5 (M-100)
100	 493,5 (M-100)	101	 492,56 (M-100)

Ejemplos

Ejemplo 1a,1b

15



El Intermedio 31 (0,35 g, 0,614 mmol) se disolvió en diclorometano (DCM) (5 ml) y se añadió HCl metanólico (10 ml, 3 N). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se evaporó a presión reducida, después se añadió una solución saturada de Na₂CO₃ (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2) y se lavó con agua (5 ml x 2), seguido de una solución de salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Esto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15 % en Hexano) para dar diastereómeros. Adicionalmente, estos diastereómeros se separaron por HPLC preparativa quiral para dar el Ejemplo 1a, 30 mg (a TA 4,79 min) y el Ejemplo 1b 100 mg (a TA 9,65 min); m/z -470,1.

Método de separación: 1A QUIRAL 250 x 4,6 5u; Fase móvil: A = (n-Hexano/IPA, 90/10, DEA al 0,1 %), B = IPA, A: B = 70/30 %v/v.

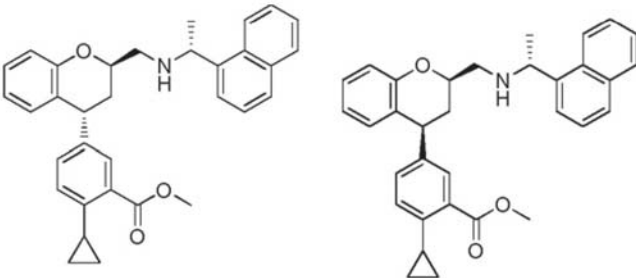
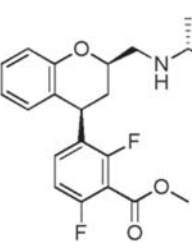
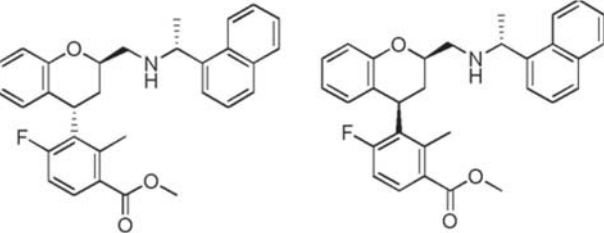
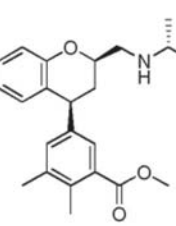
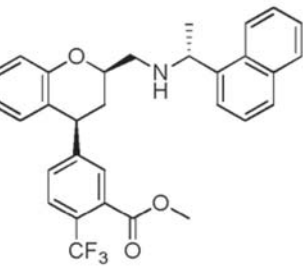
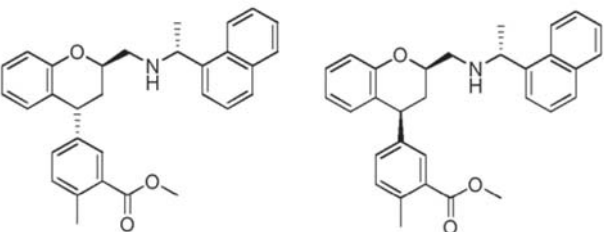
Los posteriores Ejemplos 2 a 44 dados en la Tabla 3 se prepararon siguiendo un procedimiento de desprotección similar al descrito en el Ejemplo 1a,1b tomando los Intermedios 32 a 72 correspondientes, el Intermedio 78 o el Intermedio 79 utilizando HCl metanólico.

Los dos diastereómeros de los Ejemplos 2 a 44 se separaron utilizando un método de HPLC preparativa quiral similar al mencionado en el Ejemplo-1a,1b.

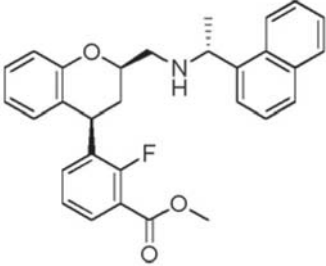
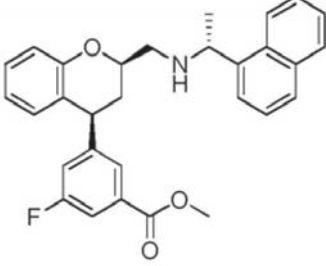
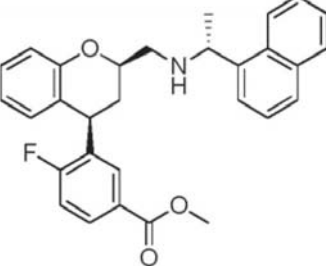
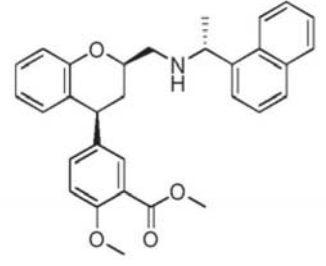
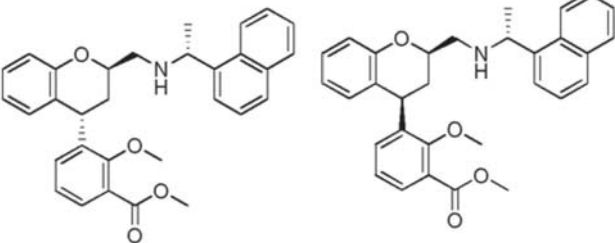
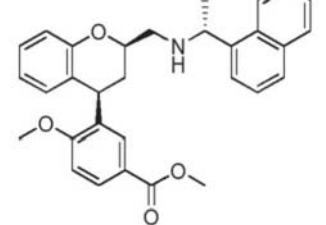
Tabla 3:

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
2	32		452,2
3	33		465,61
4	34		465,6
5	35		465,61
6a,6b	36		480,1
7	37		494,5

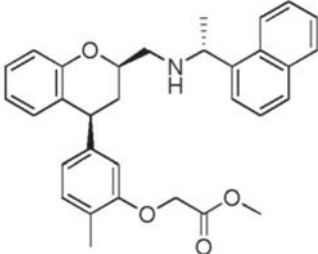
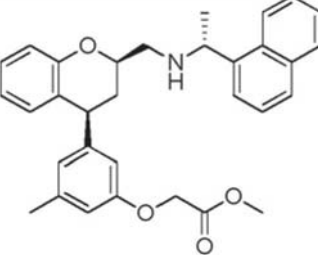
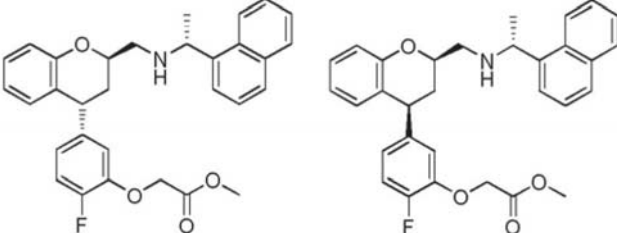
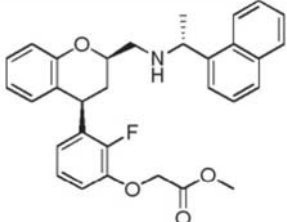
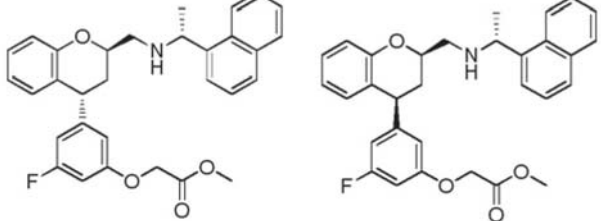
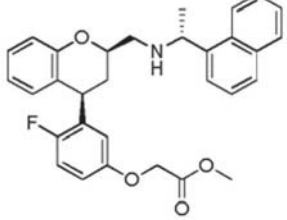
(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
8a,8b	38		491,9
9	39		487,73
10a,10b	40		484,1
11	41		480,1
12	42		520,1
13a,13b	43		465,61

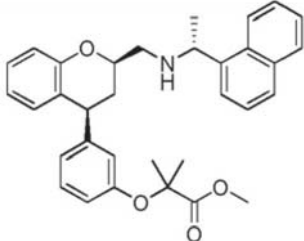
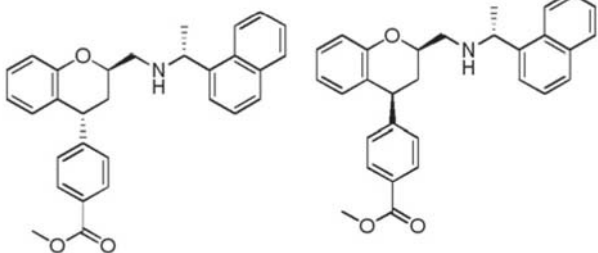
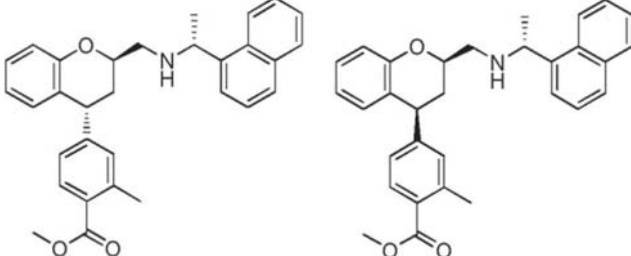
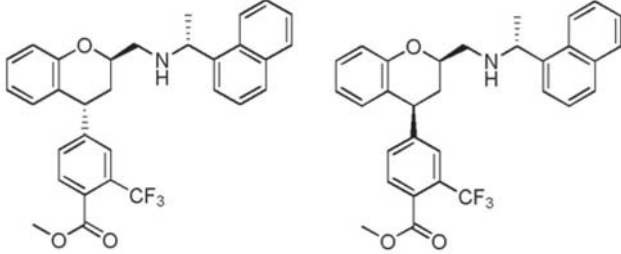
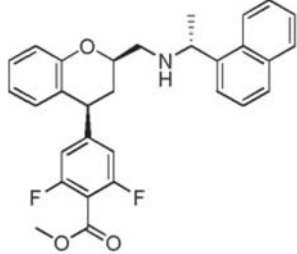
(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
14	44		470,1
15	45		470,36
16	46		470,1
17	47		482,1
18a,18b	48		482
19	49		482,1

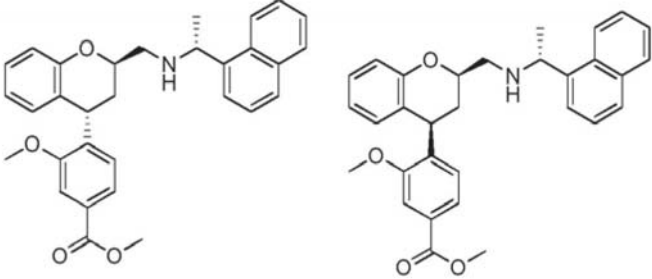
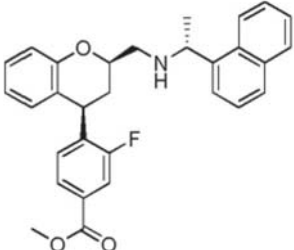
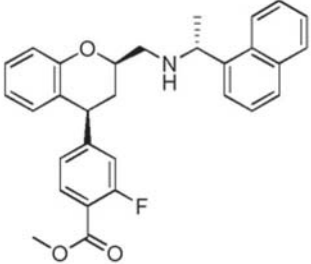
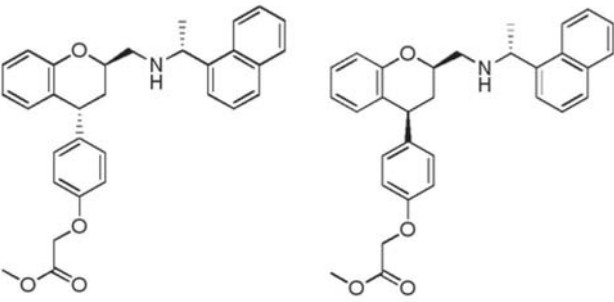
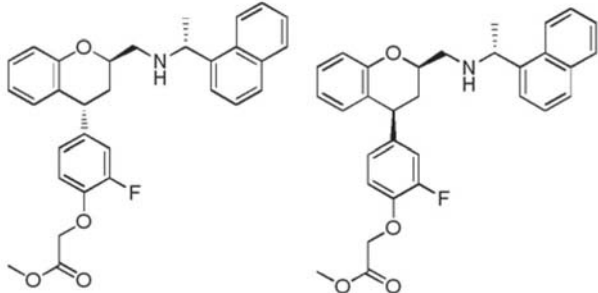
(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
20	50		496,1
21	51		496
22a,22b	52		500
23	53		500,1
24a,24b	54		500
25	55		500

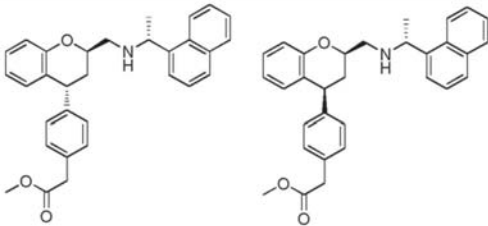
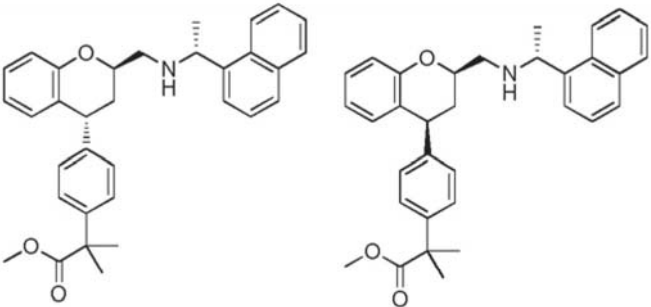
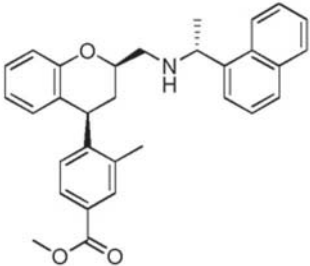
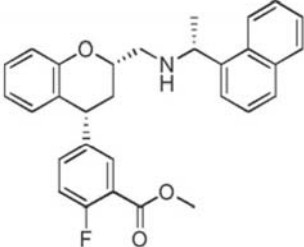
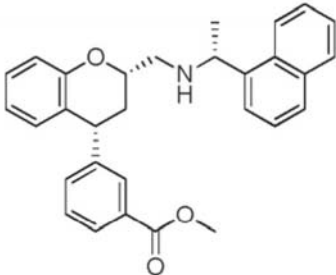
(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
26	56		524,57
27a,27b	57		451,6
28a,28b	58		465,61
29a,29b	59		520,44
30	60		488,1

(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
31a,31b	61		481,86
32	62		469,9
33	63		470
34a,34b	64		482,2
35a,35b	65		500

(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
36a,36b	66		466,1
37a,37b	67		494,1
38	68		465,6
39	69		470,1
40	70		452,2

(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
41a,41b	71		465,61
42a,42b	72		482,2
43a,43b	78		484,3
44a,44b	79		500,43

Los posteriores Ejemplos 45 a 49 dados en la Tabla 4 se prepararon siguiendo un procedimiento de desprotección similar al descrito en el Ejemplo-1a,1b tomando los Intermedios 73 a 77 correspondientes utilizando HCl metanólico. Estos ejemplos se obtuvieron con una pureza enantiomérica de más del 90 % y se utilizaron directamente para hidrólisis de éster sin separación por HPLC quiral.

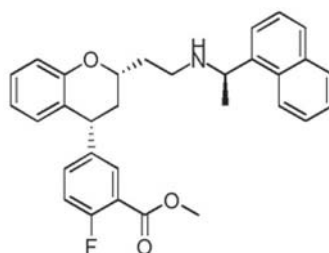
5

Tabla 4:

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
45	73		463,5

(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
46	74		463,5
47	75		463,5
48	76		463,5
49	77		463,5

Ejemplo 50

5

El Intermedio 80 (0,3 g, 0,514 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y metanol/HCl (3 ml, 3 N). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se evaporó a presión reducida, después se añadió una solución saturada de Na₂CO₃ (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2) y se lavó con agua (5 ml x 2), seguido de una solución de salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Esto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 15 % en hexano) para dar diastereómeros del compuesto del título (190 mg, 76 %). m/z - 498. Además, estos diastereómeros se separaron por un método de HPLC preparativa quiral similar al mencionado en el Ejemplo 1a, 1b para dar el Ejemplo 50 (80 mg); m/z: 484,3.

15

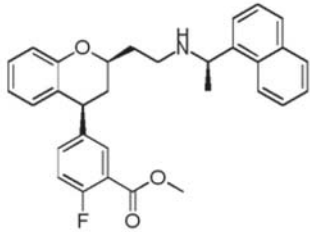
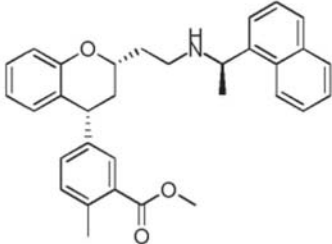
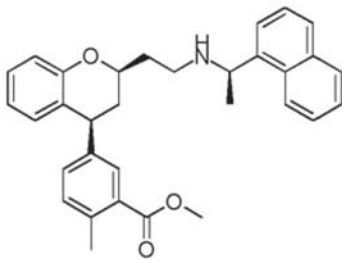
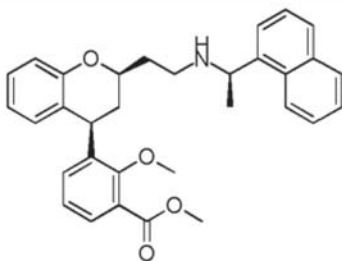
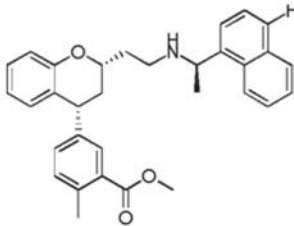
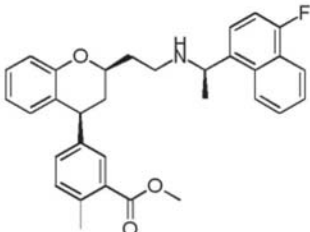
Los posteriores ejemplos 51 a 66 dados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo un procedimiento de desprotección similar al descrito en el Ejemplo 50 tomando uno cualquiera de los Intermedios 81 a 96 usando HCl metanólico. Además, los diastereómeros de los Ejemplos 51 a 53 y 59 a 66 se separaron por HPLC preparativa quiral.

20 Método: IA QUIRAL 250 x 4,6, 5u; Fase móvil: A = (n-Hexano/IPA, 90/10, DEA al 0,1 %), B = IPA, A: B = 70/30 %v/v.

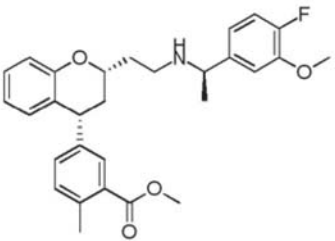
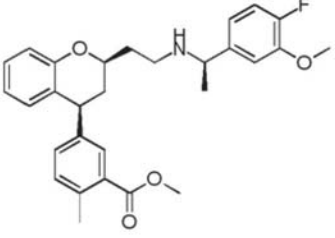
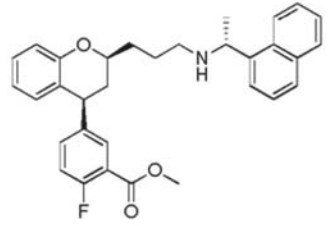
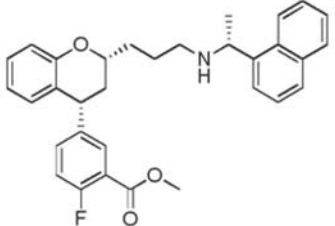
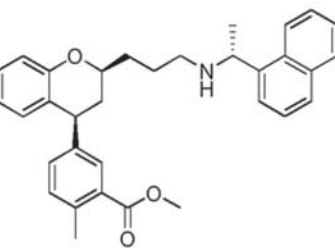
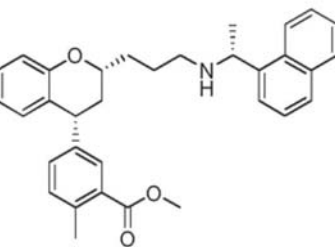
Los diastereómeros de los Ejemplos 54 a 58 también se separaron por un método de HPLC preparativa quiral.
Método: CHIRAL PAK ID: 250 mm x 4,6,5 μ ; Fase móvil: A = n-hexano IPA (90/10 %v/v, DEA al 0,1 %) B = IPA, A: B = 95/5 %v/v.

5

Tabla 5:

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
51	81		484,3
52	82		480,05
53	83		480
54	84		481,51
55	85		497,8
56	86		497,8

(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
57	87		478,48
58	88		478,48
59	89		498,49
60	90		498,49
61	91		494
62	92		494

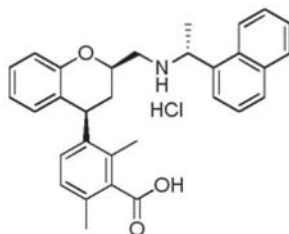
(continuación)

Ej. n.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
63	93		492,49
64	94		512,56
65	95		498
66	96		512

Ejemplo 67

Clorhidrato del ácido 2,6-dimetil-3-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico

5



El Intermedio 97 (0,45 g, 0,795 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió HCl etéreo (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml), seguido de n-pentano (2 ml), se secó para obtener la sal clorhidrato correspondiente (0,32 g, rendimiento del 85 %).

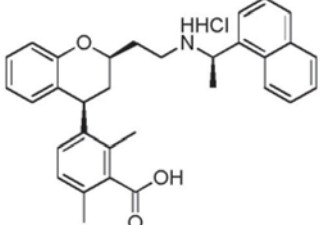
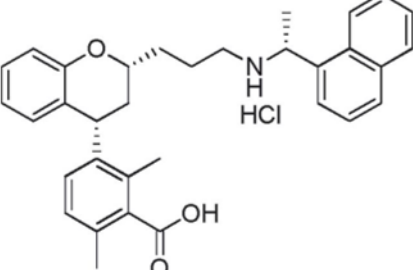
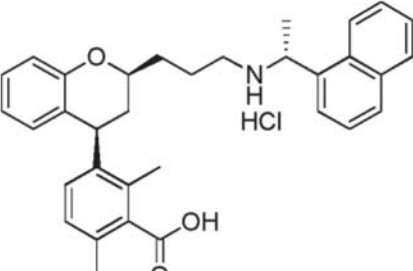
10

m/z: 466,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,21 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 (m, 3H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,82-6,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,54 (m, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

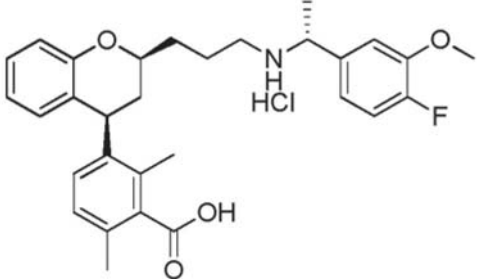
15

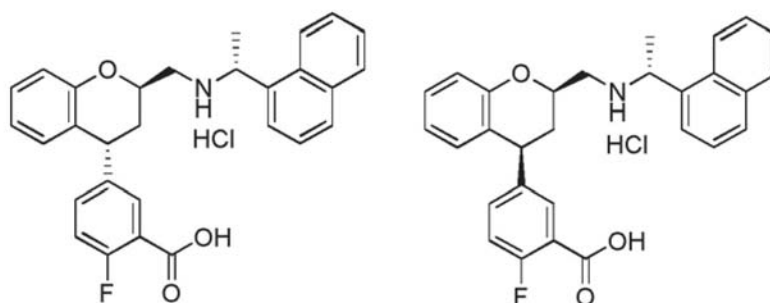
Los posteriores Ejemplos 68 a 71 dados en la Tabla 6 se prepararon siguiendo un procedimiento de desprotección similar al descrito en el Ejemplo 67, tomando los Intermedios 98 a 101 correspondientes utilizando HCl etéreo.

Tabla 6:

Ej. N.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
68	98	<p>Clorhidrato del ácido 2,6-dimetil-3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil) croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,2 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,27-8,25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,03-8,00 (m, 2H), 7,83-7,81 (d, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 2H), 6,76-6,69 (m, 3H), 6,60-6,50 (m, 1H), 5,43-5,40 (m, 1H), 4,50-4,10 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,32-3,20 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,09-2,07 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 4H).</p>	480,1
69	99	<p>Clorhidrato del ácido 2,6-dimetil-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil) croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,20 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,54-6,38 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 6H).</p>	494,1
70	100	<p>Clorhidrato del ácido 2,6-dimetil-3-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) propil) croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,20 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 9,13 (s a, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,00 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,07 -6,99 (m, 2H), 6,78-6,66 (m, 3H), 6,55-6,49 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,73-1,68 (m, 6H).</p>	494,1

(continuación)

Ej. N.º	Intermedio N.º	Estructura	Masa (m/z)
71	101	<p>Clorhidrato del ácido 3-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil) amino) propil) croman-4-il)-2,6-dimetilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 13,39 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 9,18 (s a, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4 Hz y J = 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,25 (dd, J = 11,2 Hz y J = 8,4 Hz, 1H), 7,12-6,99 (m, 3H), 6,80-6,71 (m, 3H), 6,50-6,48 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,36 (c, J = 6,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	492,42

Ejemplo 72a, 72b

5

A una solución del Ejemplo la (0,1 g, 0,21 mmol) en metanol (5 ml), THF (5 ml) y agua (0,5 ml), se añadió hidrato de hidróxido de litio (0,025 g, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo adicionalmente durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución diluida de HCl [pH = 3 a 4]. El producto se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2), se lavó con agua (5 ml x 2), seguido de una solución de salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener el sólido.

10

Preparación de sal clorhidrato:

15

Al compuesto anterior se añadió HCl etéreo (2 ml) y se agitó durante 10 minutos. Después, el disolvente se retiró y el sólido resultante se lavó con éter dietílico (2 ml), seguido de *n*-pentano (2 ml), se secó para obtener la sal clorhidrato correspondiente (0,08 g, rendimiento 82 %).

20

m/z- 456,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (s a, 1H), 9,65 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,34-7,22 (m, 3H), 6,99-6,89 (m, 3H), 5,40 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,24 -4,22 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

25

De forma análoga, el Ejemplo 72b se preparó a partir del Ejemplo Ib utilizando el procedimiento anterior. m/z-456,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 4H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,17(t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,64-4,62 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,25-2,20 2,08-1,89 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H)

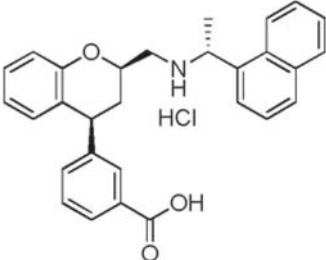
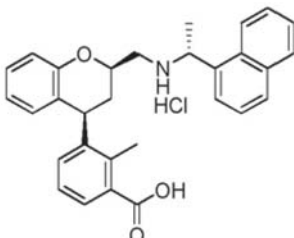
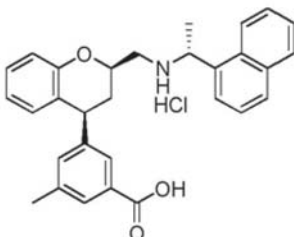
30

Los posteriores Ejemplos 73 a 120 dados en la Tabla 5 se prepararon siguiendo procedimientos de hidrólisis de éster similares a los descritos en el Ejemplo 72a,72b tomando el compuesto de éster adecuado de los Ejemplos 2 a 49;

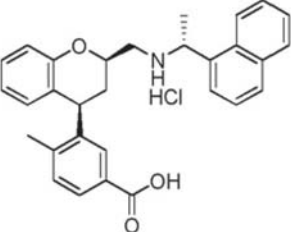
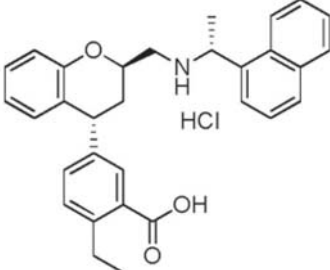
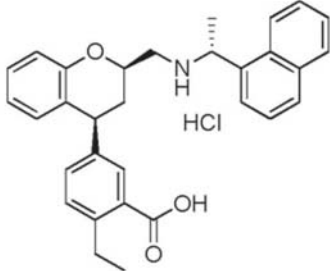
Además, se prepararon sales de HCl de estos compuestos de amino siguiendo un procedimiento de sal clorhidrato similar al descrito en el Ejemplo 72a,72b;

En los Ejemplos 114 a 118, los diastereómeros formados con más del 90 % de isómeros se purificaron por un método de recristalización.

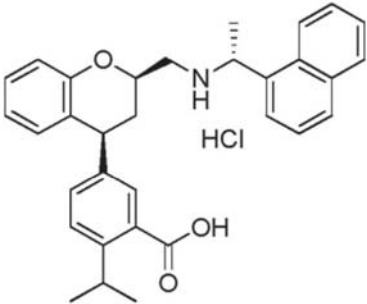
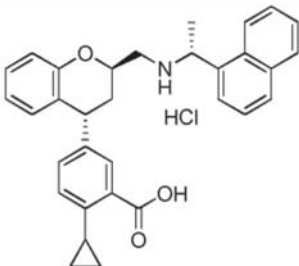
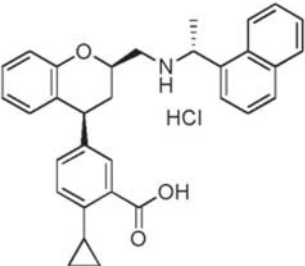
Tabla 7:

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
73	2	<p>Clorhidrato del ácido 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,99 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,38 (s a, 1H), 8,27 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 3H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,74-7,61 (m, 4H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,66-4,62 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 2H), 2,27-2,22 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	437,73
74	3	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,89 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,70-7,48 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 1H), 4,69-4,66 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	451,6
75	4	<p>Clorhidrato del ácido 3-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,91 (s a, 1H), 9,96 (s a, 1H), 9,53 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 7,68-7,59 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	452,1

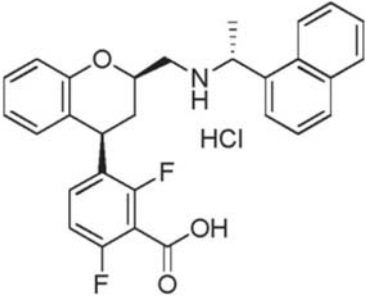
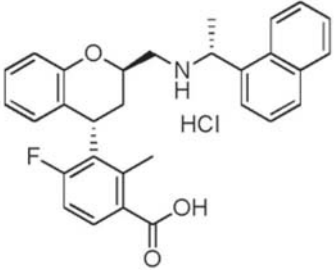
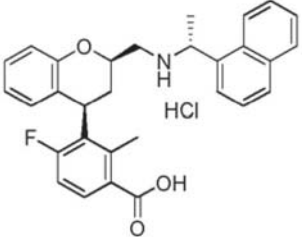
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
76	5	<p data-bbox="384 376 1182 432">Clorhidrato del ácido 4-metil-3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 678 1297 808">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 3H), 7,72-7,59 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,15 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 6,80 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 5,48 -5,44 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,77 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).</p>	451,6
77a,	6a	<p data-bbox="384 817 1166 873">Clorhidrato del ácido 2-etil-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1153 1297 1314">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,85 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,23-8,21 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,88-7,86 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,39-7,38 (d, <i>J</i> = 2Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,97-6,87 (m, 3H), 5,46-5,38 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 1H), 2,87-2,64 (c, 2H), 2,08-1,90 (m, 2H), 1,69-1,67 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 3H), 1,16-1,13 (t, 3H).</p>	466,1
77b	6b	<p data-bbox="384 1323 1166 1379">Clorhidrato del ácido 2-etil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1659 1297 1821">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 -8,01 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 7,95 -7,93 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,70 -7,58 (m, 4H), 7,29 (s, 2H), 7,16-7,13 (t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,89-6,87 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,83-6,79 (t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 5,48 - 5,47 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 2H), 2,92-2,87 (c, 2H), 2,23-2,25 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,74-1,72 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,17-1,13 (t, 3H).</p>	

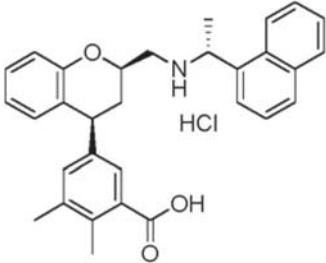
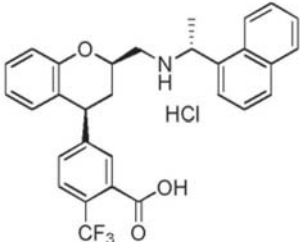
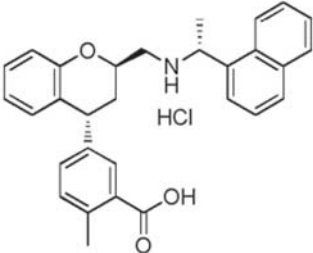
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
78	7	<p data-bbox="384 376 1222 432">Clorhidrato del ácido 2-isopropil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 750 1286 931">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,0 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 8,24-8,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,05-7,96 (m, 3H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,42-7,40 (d, J = 7,6Hz, 2H), 7,36-7,29 (dd, J = 8 Hz, 1H), 7,16-7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,83-6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,75-1,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14-1,12 (m, 6 H).</p>	480,1
79a,	8a	<p data-bbox="384 940 1102 996">Clorhidrato del ácido 2-ciclopropil-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4- il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1272 1286 1424">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,23-8,21 (d, J = 8Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,86-7,84 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,31-7,30 (d, J = 2Hz, 1H), 7,24 -7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06-7,04 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,97-6,87 (m, 4H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,35-4,15 (m, 2H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,69-1,67 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93-0,83 (m, 2H), 0,69-0,67 (m, 2H).</p>	478,1
79b	8b	<p data-bbox="384 1433 1158 1489">Clorhidrato del ácido 2-ciclopropil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4- il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1765 1286 1984">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,05-8,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,94-7,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,52-7,51 (d, J = 2Hz, 1H), 7,25-7,22 (dd, J = 8,4 y 2,1H), 7,14-7,12 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,82 -6,78 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,76-1,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,97-0,94 (m, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H).</p>	478,1

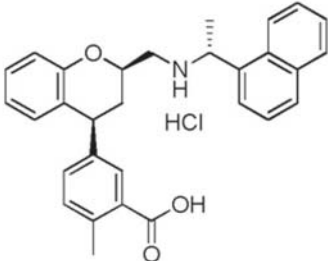
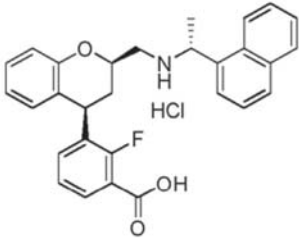
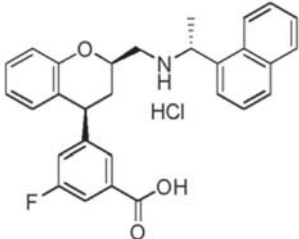
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
80	9	<p data-bbox="381 378 1094 432">Clorhidrato del ácido 2,6-difluoro-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="381 741 1283 875">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,98 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,90-6,82 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,86 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,69-4,53 (m, 1H), 4,57-4,55 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	474,1
81a,	10a	<p data-bbox="381 882 1134 936">Clorhidrato del ácido 4-fluoro-2-metil-3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="381 1211 1283 1350">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,81 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,24-8,22 (d, J = 8Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 2H), 7,90-7,88 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 7,26-7,14 (m, 3H), 6,99-6,86 (m, 3H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,49-4,48 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,30-3,18 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,64-1,62 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	470,42
81b	10b	<p data-bbox="381 1357 1198 1411">Clorhidrato del ácido 4-fluoro-2-metil-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il) etil) amino)metil) croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="381 1659 1283 1818">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,93 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,95-7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,22-7,14 (m, 2H), 6,90-6,88 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,84-6,80 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,62-6,18 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 3,24-3,21 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,75 -1,73 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	470,42

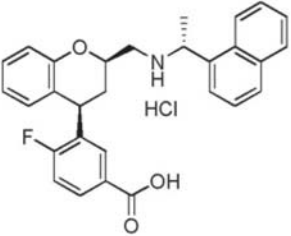
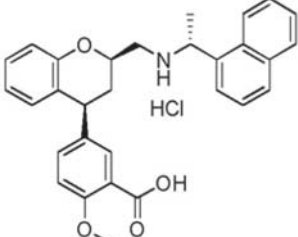
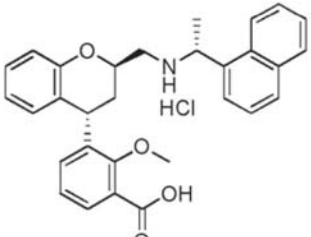
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
82	11	<p data-bbox="381 378 1085 434">Clorhidrato del ácido 2,3-dimetil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="381 712 1297 846">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,83 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,41 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,40-3,24 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	466,1
83	12	<p data-bbox="381 853 1278 909">Clorhidrato del ácido 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)- 2-(trifluorometil)benzoico</p>  <p data-bbox="381 1167 1289 1301">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,9 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	505,5
84a,	13a	<p data-bbox="381 1305 1102 1361">Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="381 1630 1297 1765">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,79 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 8,4Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,44 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8 Hz y J = 2 Hz, 1H), 6,97-6,88 (m, 3H), 5,40-5,38 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	451,92

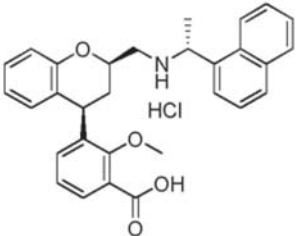
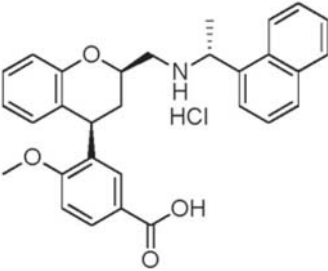
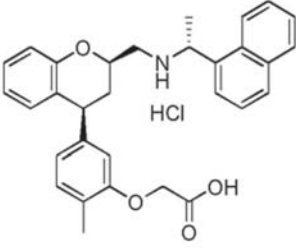
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
84b	13b	<p data-bbox="384 376 1043 432">Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 703 1294 864">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,88 (s a, 1H), 10,37 (s a, 1H), 9,93 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,19 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,2Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 4H), 7,23 (s, 2H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8 Hz y 0,8 Hz, 1H), 6,77 (t, J = 8Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,51-5,49 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 1H), 1,93-1,87 (m, 1H), 1,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	451,92
85	14	<p data-bbox="384 873 1193 929">Clorhidrato del ácido 2-fluoro-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il) etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1180 1283 1341">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,24 (s a, 1H), 9,89 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,4Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,59-4,58 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 2,25-2,24 (m, 1H), 2,00 - 1,97 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4Hz, 3H).</p>	456,1
86	15	<p data-bbox="384 1348 1072 1404">Clorhidrato del ácido 3-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il) etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1655 1287 1783">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,34 (s a, 1H), 10,07 (s a, 1H), 10,00 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,04 (m, 3H), 7,67-7,54 (m, 5H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,14 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 3,40-3,22 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	456,42

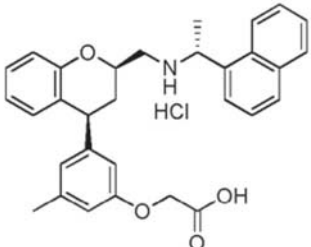
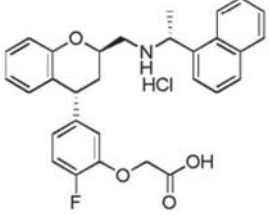
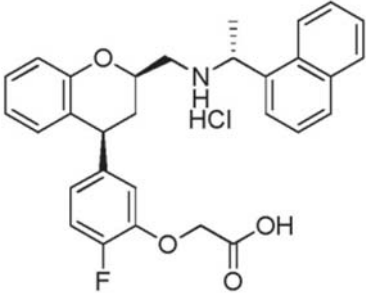
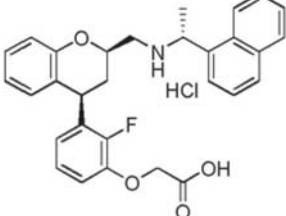
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
87	16	<p data-bbox="384 378 1117 432">Clorhidrato del ácido 4-fluoro-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 685 1289 819">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,08 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,79-7,60 (m, 4H), 7,35 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,0Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4Hz, 3H).</p>	456,1
88	17	<p data-bbox="384 826 1203 880">Clorhidrato del ácido 2-metoxi-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il) etil)amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1128 1294 1301">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,62 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8Hz y 2,4Hz, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	466,86
89a	18a	<p data-bbox="384 1308 1123 1361">Clorhidrato del ácido 2-metoxi-3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1610 1289 1756">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,01 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 9,42 (s a, 1H), 8,23 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,04-7,94 (m, 3H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,20 (t, J = 6,8Hz, 1H), 7,02 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95-6,88 (m, 3H), 6,69 (d, J = 6,4Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,33-3,16 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	468,48

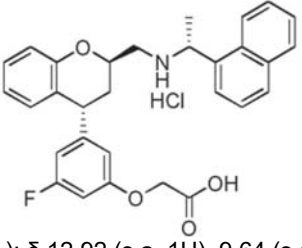
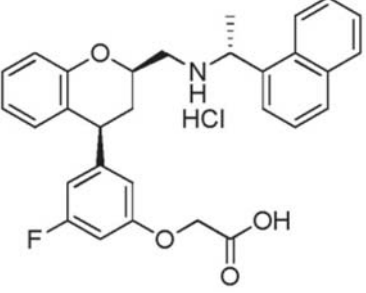
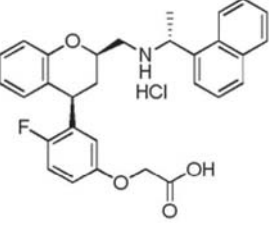
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
89b	18b	<p data-bbox="384 376 1129 432">Clorhidrato del ácido 2-metoxi-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 685 1294 815">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,98 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 6,87 (d, J = 8Hz, 1H), 6,80 (t, J = 8Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,72 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,93, (m, 1H), 1,77 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	468,48
90	19	<p data-bbox="384 824 1206 880">Clorhidrato del ácido 4-metoxi-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1160 1283 1323">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,62 (s a, 1H), 9,96 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 6Hz y 2,4Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,50-5,45 (m, 1H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,74 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	468
91	20	<p data-bbox="384 1328 1134 1384">Clorhidrato del ácido 2-(2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 1641 1283 1776">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,93 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,77 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H)</p>	482,1

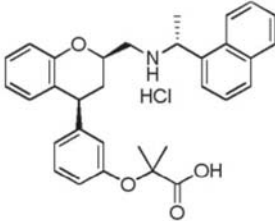
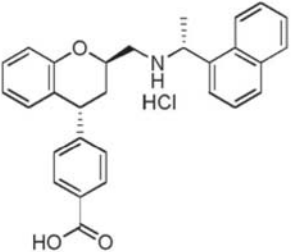
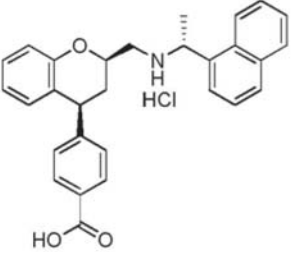
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
92	21	<p data-bbox="384 376 1075 432">Clorhidrato del ácido 2-(3-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 692 1297 831">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,96 (s a, 1H), 10,09 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,08-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62-6,57 (m, 4H), 5,49 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,77 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	481,55
93a,	22a	<p data-bbox="384 835 1075 891">Clorhidrato del ácido 2-(2-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 1117 1281 1227">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,02 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,95 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,21-7,06 (m, 2H), 6,93-6,77 (m, 4H), 6,36 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	486,0
93b	22b	<p data-bbox="384 1232 1150 1288">Clorhidrato del ácido 2-(2-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il) etil) amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 1592 1297 1731">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,92 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05-7,99 (m, 3H), 7,67-7,61 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,0 Hz y J = 1,6 Hz, 1H), 6,85-6,72 (m, 3H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,37-3,21 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	
94	23	<p data-bbox="384 1736 1075 1792">Clorhidrato del ácido 2-(2-fluoro-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p> 	486,0

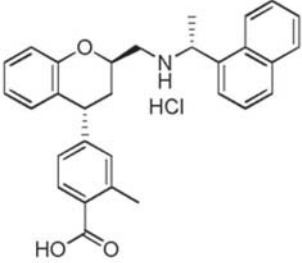
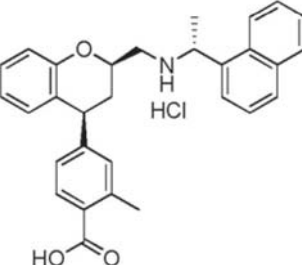
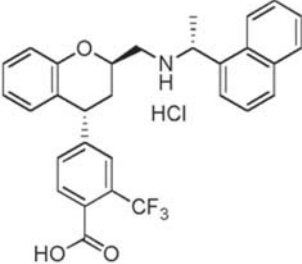
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,07 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 9,52 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,0Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (d, J = 7,2Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	
95a,	24a	<p>Clorhidrato del ácido 2-(3-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,92 (s a, 1H), 9,64 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,22 (t, J = 15,2 Hz, 1H), 6,96-6,88 (m, 3H), 6,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 3,39 -3,29 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,70 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	486,0
95b	24b	<p>Clorhidrato del ácido 2-(3-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,05 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,14 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 10,8, J = 2,4 Hz, 1H), 6,65-6,57 (m, 3H), 5,48 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	486,0
96	25	<p>Clorhidrato del ácido 2-(4-fluoro-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,97 (s a, 1H), 9,87 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,89-6,75 (m, 4H), 6,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,73 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	486,1

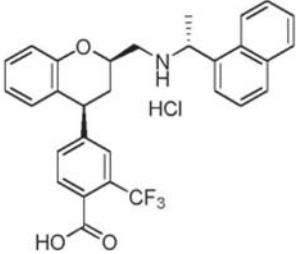
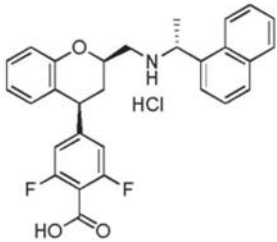
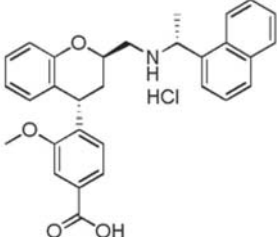
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
97	26	<p data-bbox="384 376 1075 432">Clorhidrato del ácido 2-metil-2-(3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)propanoico</p>  <p data-bbox="384 663 1289 824">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,03 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,4Hz, 1H), 7,95 (d, J = 4,4Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, J = 8Hz, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 6,69-6,60 (m, 3H), 5,48 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 1H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).</p>	505,5
98a	27a	<p data-bbox="384 828 1273 884">Clorhidrato del ácido 4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1146 1289 1285">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,89 (s a, 1H), 9,48 (s a, 1H), 9,21 (s a, 1H), 8,24-8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,85 -7,81 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 3H), 7,33-7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 -7,21 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13-7,11 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,97-6,81 (m, 3H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,18-4,1 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,67-1,66 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	437,60
98b	27b	<p data-bbox="384 1290 1273 1346">Clorhidrato del ácido 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1608 1289 1769">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,30-8,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 3H), 7,92 -7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68-7,60 (m, 3 H), 7,31-7,29 (d, J = 8Hz, 2H), 7,17-7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82-6,78 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,56-6,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,47 (m, 1 H), 4,67-4,63 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,38 -3,24 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 1 H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,76-1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	437,60

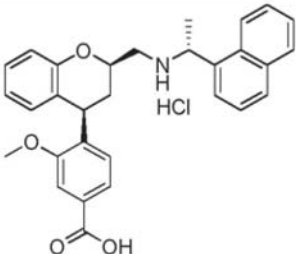
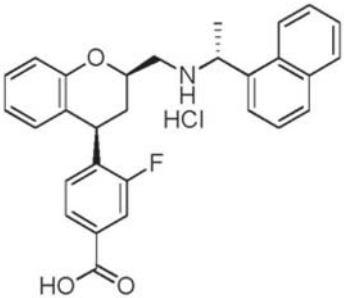
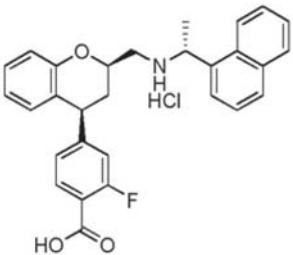
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
99a,	28a	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,80 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,40 -9,30 (s a, 1H), 8,24-8,22 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,88-7,86 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,97-6,83 (m, 4H), 5,39-5,38 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,20-1,90 (m, 2H), 1,69-1,67 (d, J= 6,8 Hz, 3H).</p>	452,1
99b	28b	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,77 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,30-8,28 (d, J = 8Hz, 1H), 8,06-8,02 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 -7,61 (m, 3H), 7,17-7,08 (m, 3H), 6,90-6,88 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,82-6,79 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,38-3,23 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,0-1,91 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	452,1
100a,	29a	<p>Clorhidrato del ácido 4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)- 2-(trifluorometil)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,56 (s a, 1H), 9,72 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,01 (m, 3H), 7,76 (d, J = 8Hz, 1H), 7,64-7,56 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,09-6,82 (m, 3H), 5,40-5,39 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,14-2,04 (m, 2H), 1,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	505,5

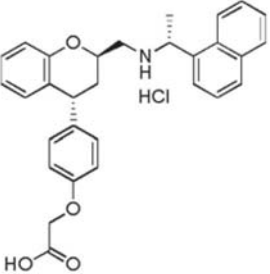
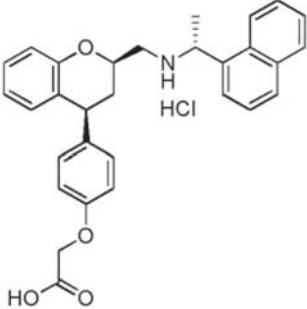
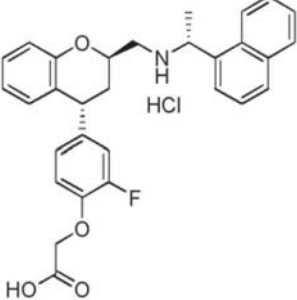
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
100b	29b	<p data-bbox="384 376 1273 432">Clorhidrato del ácido 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)- 2-(trifluorometil)benzoico</p>  <p data-bbox="384 696 1294 853">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,57 (s a, 1H), 10,17 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 8,25 (d, J = 8,8Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,2Hz, 1H), 8,01 (t, J = 8,8Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,82 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	505,5
101	30	<p data-bbox="384 862 1158 913">Clorhidrato del ácido 2,6-difluoro-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il) etil) amino)metil)croman-4- il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1167 1289 1323">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,80 (s a, 1H), 9,91 (s a, 1H), 9,54 (s a, 1H), 8,31-8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,19-7,15 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,07-7,05 (m, 2H), 6,89-6,87 (d, J = 8Hz, 1H), 6,85-6,81 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,63-6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,50-5,48 (m, 1H), 4,65-4,63 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,76-1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	473,3
102a,	31a	<p data-bbox="384 1335 1206 1386">Clorhidrato del ácido 3-metoxi-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1637 1289 1794">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,00 (s a, 1H), 9,60-9,50 (s a, 1H), 9,30-9,20 (s a, 1H), 8,23-8,21 (d, J = 8Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,90-7,88 (d, J = 6,8Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 3H), 7,51-7,50 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,42-7,40 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 8Hz, 1H), 6,90-6,89 (m, 2H), 6,52-6,50 (d, J = 8Hz, 1H), 5,40-5,30 (m, 1H), 4,52-4,51 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,16 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	468,1

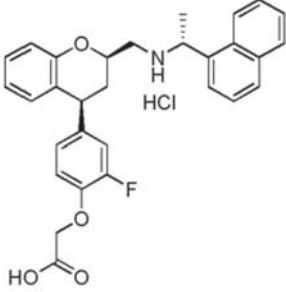
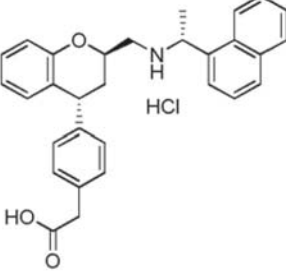
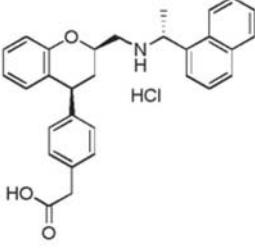
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
102b	31b	<p data-bbox="384 376 1134 432">Clorhidrato del ácido 3-metoxi-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 692 1286 853">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,10 (s a, 1H), 9,80-9,70 (s a, 1H), 9,50-9,40 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,15 -7,07 (m, 2H), 6,88-6,86 (d, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,81-6,77 (t, <i>J</i> = 7,2Hz, 1H), 6,57-6,55 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 1H), 4,68-4,66 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 1H), 1,74 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).</p>	468,1
103	32	<p data-bbox="384 862 1118 918">Clorhidrato del ácido 3-fluoro-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1220 1297 1382">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,29 (s a, 1H), 9,63 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,94-7,92 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 1H), 7,77-7,74 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 4H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,19-7,15 (t, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 6,91-6,89 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 6,84-6,81 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,62 -6,60 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,51-3,25 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,74-1,73 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 3H).</p>	454,3
104	33	<p data-bbox="384 1388 1118 1444">Clorhidrato del ácido 2-fluoro-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1704 1294 1836">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,10 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,30-8,28 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 8,05 -7,97 (m, 3H), 7,86-7,82 (t, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 7,68-7,61 (m, 3H), 7,16 -7,09 (m, 3H), 6,90-6,88 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 6,82-6,80 (t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,60 -6,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,48 -5,40 (m, 1H), 4,64-4,60 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,08-1,93 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 3H).</p>	456,0

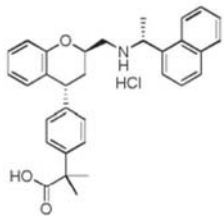
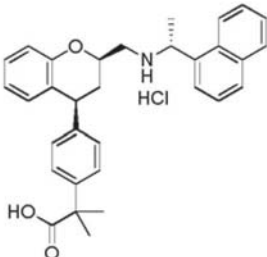
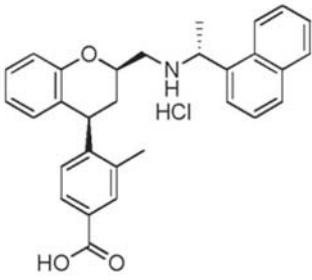
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
105a,	34a	<p data-bbox="384 376 1284 432">Clorhidrato del ácido 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 723 1284 831">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,99 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,02-7,90 (m, 3H), 7,65 -7,57 (m, 3H), 7,21-7,08 (m, 2H), 6,94-6,80 (m, 6H), 5,40 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39-4,21 (m, 2H), 3,40-3,16 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,69 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).</p>	467,8
105b	34b	<p data-bbox="384 835 1284 891">Clorhidrato del ácido 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil) croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 1216 1284 1350">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,41 (s a, 1H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,14 -7,08 (m, 3H), 6,88-6,85 (m, 3H), 6,81 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz y 1,2 Hz, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,76 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H).</p>	467,8
106a,	35a	<p data-bbox="384 1355 1284 1411">Clorhidrato del ácido 2-(2-fluoro-4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 1727 1284 1861">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,10 (s a, 1H), 9,60 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,25-8,23 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,89-7,87 (d, <i>J</i> = 6,8Hz, 1H), 7,70-7,58 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,99 -6,85 (m, 5H), 6,67-6,65 (d, <i>J</i> = 8,8Hz, 1H), 5,50 -5,40 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,24-4,14 (m, 2H), 3,25-3,20 (m, 2H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,69-1,68 (d, <i>J</i> = 6,4Hz, 3H).</p>	486,0

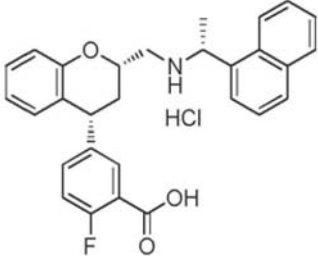
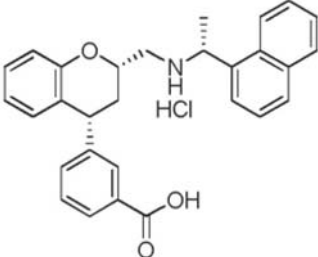
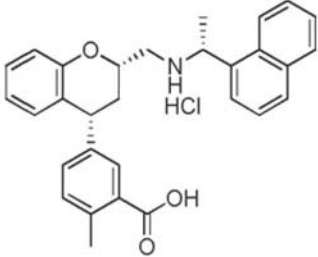
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
106b	35b	<p data-bbox="384 376 1102 432">Clorhidrato del ácido 2-(2-fluoro-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p data-bbox="384 734 1294 898">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,09 (s a, 1H), 9,67 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,30-8,27 (d, J = 8,4 Hz 1H), 8,05-8,01 (t, J = 8Hz, 2H), 7,95-7,93 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,16-7,12 (t, J = 8Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 6,95-6,93 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,87 -6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83-5,72 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,61-6,59 (d, J = 7,6H, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,15-4,14 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	486,0
107a,	36a	<p data-bbox="384 902 1281 958">Clorhidrato del ácido 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)fenil)acético</p>  <p data-bbox="384 1238 1294 1357">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,3 (s a, 1H), 9,4 (s a, 1H), 9,1 (s a, 1H), 8,24-8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,86 -7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,32-7,09 (m, 3H), 6,96 -6,82 (m, 5H), 5,39 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,44 -3,29 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,98- 1,95 (m, 1 H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	451,6
107b	36b	<p data-bbox="384 1361 1281 1417">Clorhidrato del ácido 2-(4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)fenil)acético</p>  <p data-bbox="384 1675 1294 1839">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,32 (s a, 1H), 9,59 (s a, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8Hz, 1H), 8,05-8,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,93-7,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,23-7,21 (d, J = 8Hz, 2H), 7,15-7,11 (m, 3H), 6,89-6,87 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,81-6,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,60-6,58 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,48-5,45 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 1,72 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	451,6

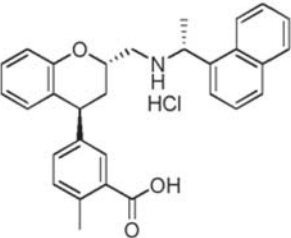
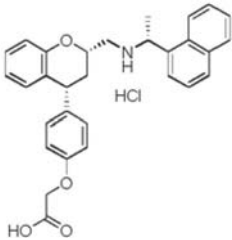
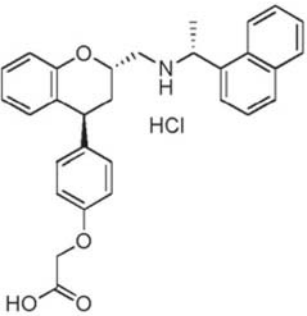
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
108a	37a	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-2-(4-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenil)propanoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (s a, 1H), 9,49 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,24-8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00-7,88 (m, 3H), 7,70 -7,50 (m, 3H), 7,28-7,12 (m, 3H), 6,96-6,86 (m, 5H), 5,40-5,38 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,43-3,29 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,46 (s, 6H).</p>	479,4
108b	37b	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-2-(4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) fenil)propanoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,31 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05-7,98 (m, 2 H), 7,86-7,85 (d, J = 6,8 Hz 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,30-7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,12 (m, 3 H), 6,88-6,86 (d, J = 7,6Hz, 1H), 6,81-6,77 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,48-5,47 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,93- 1,85 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 6H).</p>	479,4
109	38	<p>Clorhidrato del ácido 3-metil-4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>	452,1
		 <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,92 (s a, 1H), 9,82 (s a, 1H), 9,51 (s a, 1H), 8,30-8,28 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 4H), 7,16-7,12 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,89-6,87 (d, J = 8Hz, 1H), 6,81-6,77 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,53-6,51 (d, J = 8,8Hz, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	

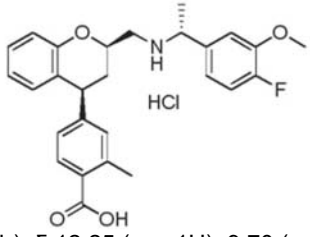
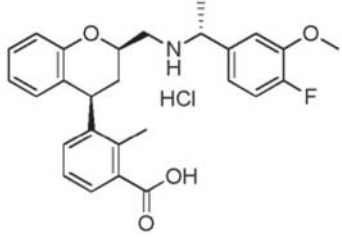
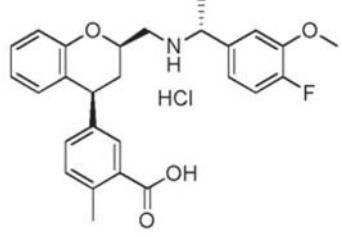
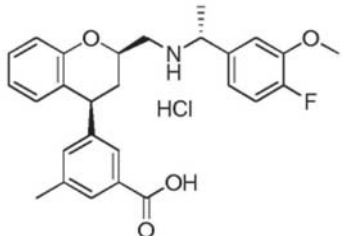
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
110	39	<p data-bbox="384 378 1117 432">Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 703 1294 837">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,30 (s a, 1H), 10,04 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	456,1
111	40	<p data-bbox="384 844 1281 898">Clorhidrato del ácido 3-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1169 1294 1339">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,05 (s a, 1H), 10,08 (s a, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 4H), 7,46 - 7,44 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	437,73
112a	41a	<p data-bbox="384 1346 1182 1400">Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="384 1671 1294 1827">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,85 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 9,2 Hz y 8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz y 7,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,4 Hz y 1,2 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz y 1,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,47-5,46 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,32- 4,27 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,17-3,13 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	451,92

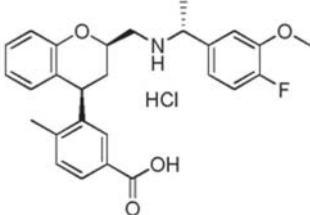
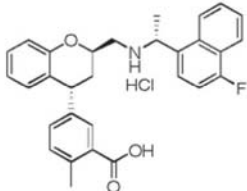
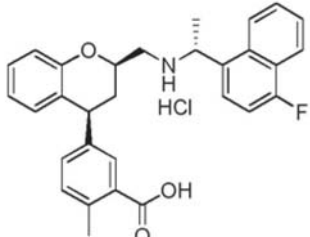
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
112b	41b	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2S,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 9,2 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,39 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,05-3,04 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	451,92
113a,	42a	<p>Clorhidrato del ácido 2-(4-((2S,4R)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,97 (s a, 1H), 10,04 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-7,97 (m, 3H), 7,68-7,59 (m, 3H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,89 - 6,84 (m, 2H), 6,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,60-4,56 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	466,8
113b	42b	<p>Clorhidrato del ácido 2-(4-((2S,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil) croman-4-il) fenoxi)acético</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,97 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,02-7,89 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 6H), 5,40 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,40-3,04 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	466,8

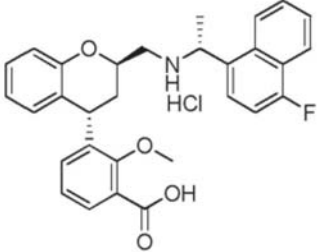
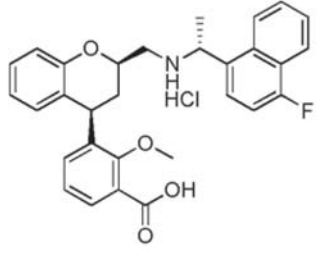
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
114	45	<p>Clorhidrato del ácido 4-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil amino)metil)croman-4-il)- 2-metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,25 (s a, 1H), 9,70 (s a, 2H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61-7,60 (m, 1H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,91 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,09 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	450,1
115	46	<p>Clorhidrato del ácido 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil amino)metil)croman-4-il)- 2-metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,78 (s a, 1H), 9,73-9,63 (s a, 2H), 7,59-7,50 (dd, J = 13,6 Hz, 7,2 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,80 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,53 (m, 1H), 4,55-4,47 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,8 Hz, 3H)</p>	450,1
116	47	<p>Clorhidrato del ácido 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil amino)metil)croman-4-il)- 2-metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,78 (s a, 1H), 9,70 (s a, 1H), 7,65 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8Hz, 1H), 6,80 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,55-4,53 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,11-3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,65 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	450,1
117	48	<p>Clorhidrato del ácido 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil amino)metil)croman-4-il)- 5-metilbenzoico</p> 	450,1

(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,91 (s a, 1H), 9,71-9,66 (s a, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,67 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	
118	49	<p>Clorhidrato del ácido 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)metil)croman-4-il)-4- metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 7,71 (dd, J = 7,2 Hz, 7,6 Hz, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8Hz, 1H), 6,80-6,76 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 6,8Hz, 1H), 4,58-4,48 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,11-3,10 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	450,1
119a	43a	<p>Clorhidrato del ácido 5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2- metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,81 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,33-8,30 (m, 1H), 8,15-8,13 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 3H), 5,40-5,36 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 3,37-3,10 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 2H), 1,72-1,68 (d, J = 7,6 Hz, 3H).</p>	470,56
119b	43b	<p>Clorhidrato del ácido 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)-2- metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,85 (s a, 1H), 9,86 (s a, 1H), 9,47 (s a, 1H), 8,30-8,28 (d, J = 8Hz, 1H), 8,18-8,16 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,15-7,11 (t, J = 8Hz, 1H), 6,88-6,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,81-6,76 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,55-6,53 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,62-4,45 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,71-1,70 (d, J = 6,4Hz, 3H).</p>	470,56
120a	44a	<p>Clorhidrato del ácido 3-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2- metoxibenzoico</p>	485,9

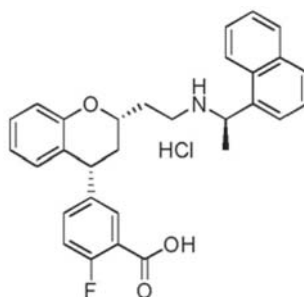
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
		 <p data-bbox="381 647 1297 786">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,1 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,33-8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,14-8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,04-7,00 (t, 7,6 Hz, 1 H), 6,95-6,87 (m, 3H), 5,36 (m, 1H), 4,51-4,50 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30-3,17 (m, 2 H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).</p>	
120b	44b	 <p data-bbox="381 1106 1297 1263">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,95 (s a, 1H), 10,14 (s a, 1H), 9,76 (s a, 1H), 8,38-8,36 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,17-8,09 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,53-7,48 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,87-6,85 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,80-6,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,56-6,54 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 4,80-4,70 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,38-3,22 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,77-1,75 (d, J = 6,4 Hz, 3H)</p>	

Ejemplo 121

Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2S, 4R)-2-((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico

5



A una solución del Ejemplo 50 (0,15 g, 0,31 mmol) en metanol (6 ml), THF (6 ml) y agua (1 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,026 g, 0,620 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El metanol se retiró por destilación al vacío, después se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución diluida de HCl [pH = 3 a 4]. El sólido de color blanco resultante se filtró, se lavó y se secó al vacío para dar un sólido de color blanco (110 mg, 78 %).

10

Además, se prepararon sales de HCl de estos compuestos de amino siguiendo un procedimiento de sal clorhidrato similar al descrito en el Ejemplo 72a, 72b.

15

m/z -470. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,25 (s a, 1H), 9,98 (s a, 1H), 9,27 (s a, 1H), 8,28-8,26 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,03-7,98 (m, 3H), 7,66-7,59 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,29-7,25 (dd, J = 8,8 y 2 Hz, 1H), 7,09-7,05 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,10-2,90 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 1H), 1,69-1,67 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

20

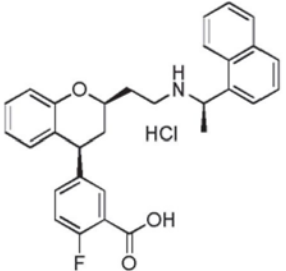
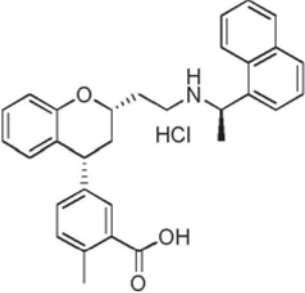
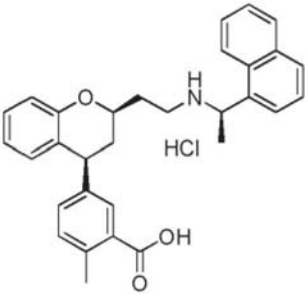
Los posteriores Ejemplos 122 a 129 dados en la Tabla 8 se prepararon siguiendo procedimientos de hidrólisis de

éster similares a los descritos en el Ejemplo 121 tomando el compuesto de éster adecuado de los Ejemplos 51 a 58.

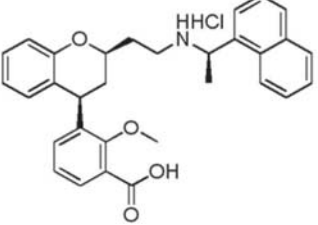
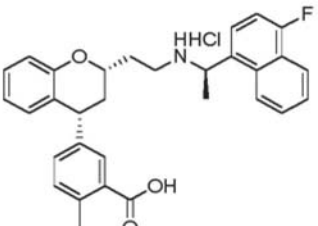
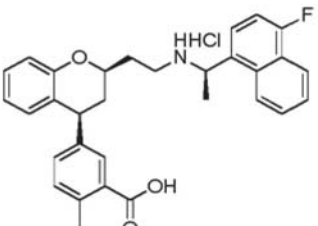
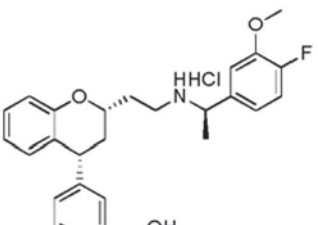
Además, se prepararon sales de HCl de estos compuestos de amino siguiendo un procedimiento de sal clorhidrato similar al descrito en el Ejemplo 72a,72b;

5

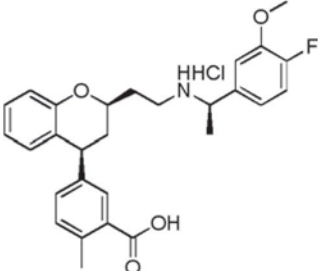
Tabla 8:

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
122	51	<p>Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)etil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,3-12,9 (s a, 1H), 9,40-9,30 (s a, 1H), 9,40 (s a, 1H), 8,29- 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03-7,95 (m, 3H), 7,70-7,50 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,30- 7,20 (t, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,77-6,671 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 2H), 3,30-3,15 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 3H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,70-1,68 (d, J = 6Hz, 3H).</p>	470,42
123	52	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>S</i>,4<i>R</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)etil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,65 (s a, 1H), 9,95 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,25-8,23 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,02-7,98 (t, J = 7,6Hz, 2H), 7,83-7,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,08-7,04 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,75-6,69 (m, 2H), 6,53-6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,26-4,02 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,68-1,66 (d, J = 6,4 Hz, 3H)</p>	466,10
124	53	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)etil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,68 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,85-7,93 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 4H), 7,27-7,26 (m, 2H), 7,09-7,05 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,38-5,37 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 3H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,70-1,69 (d, J = 6,4 Hz, 3H)</p>	466,36
125	54	<p>Clorhidrato del ácido 2-metoxi-3-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)etil)croman-4-il)benzoico</p>	482,1

(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
		 <p data-bbox="367 638 1348 772">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,3 (s a, 1H), 9,80 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 3H), 7,66-7,58 (m, 4H), 7,15-7,03 (m, 3H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,54-6,52 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,45-5,40 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,15-3,11 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,71-1,69 (d, J = 6,8Hz, 3H)</p>	
126	55	<p data-bbox="367 772 1348 840">Clorhidrato del ácido 5-((2S,4R)-2-(2-(((R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil) amino)etil)croman-4-il)-2- metilbenzoico</p>  <p data-bbox="367 1064 1348 1209">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,81 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,54-6,52 (d, J = 8,0Hz, 1H), 5,36-5,35 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,17-2,06 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,70-1,68 (d, J = 6,8Hz, 3H)</p>	484,1
127	56	<p data-bbox="367 1209 1348 1276">Clorhidrato del ácido 5-((2R,4S)-2-(2-(((R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil) amino)etil)croman-4-il)-2- metilbenzoico</p>  <p data-bbox="367 1500 1348 1646">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,8 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,75-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,13-3,11 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H)</p>	484,1
128	57	<p data-bbox="367 1646 1348 1713">Clorhidrato del ácido 5-((2S,4R)-2-(2-(((R)-1-(4-fluoro-3-metoxi fenil) etil) amino)etil)croman-4-il)- 2-metilbenzoico</p> 	463,9

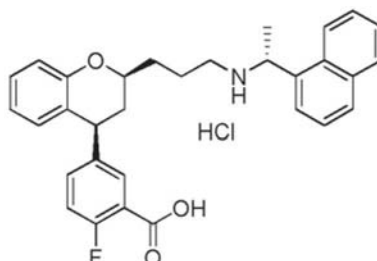
(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
		<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,50 (s a, 1H), 9,30 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57-7,54 (d, J = 8,4, 1H), 7,32-7,26 (m, 3H), 7,15-7,05 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 2H), 6,54-6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,58-1,56 (d, J = 6,4 Hz, 3H)</p>	
129	58	<p>Clorhidrato del ácido 5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(2-(((<i>R</i>)-1-(4-fluoro-3-metoxi fenil)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,7 (s a, 1H), 9,3 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,14-7,05 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 2H), 6,55-6,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,07-3,01 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,12 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,59-1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H)</p>	463,9

Ejemplo 130

Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico

5

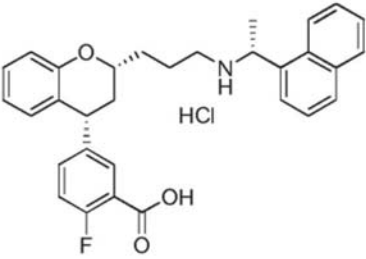
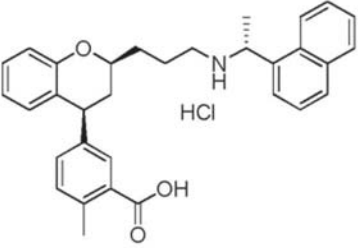
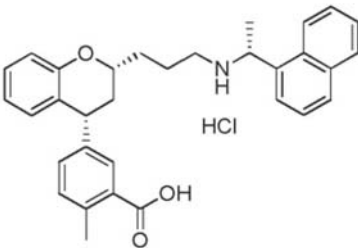


A una solución del Ejemplo 59 (0,120 g, 0,24 mmol) en metanol (6 ml), THF (6 ml) y agua (1 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,028 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró por destilación al vacío, después se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución diluida de HCl [pH = 3 a 4], el sólido resultante se filtró y se trituró con HCl etéreo y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. (90 mg, 70 %). m/z: 484,3; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,3 (s a, 1H), 9,71 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 8,26-8,24 (d J = 8,4 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,30-7,25 (dd, J = 8,8, 2 Hz, 1H), 7,09-7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,69-6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 8H).

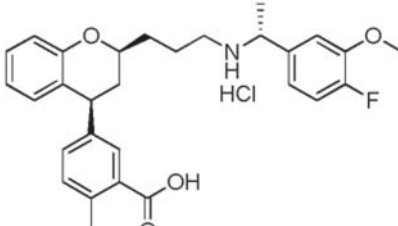
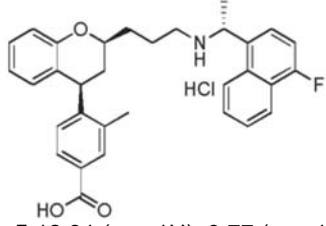
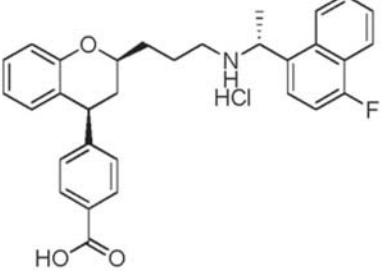
Los posteriores Ejemplos 131 a 137 dados en la Tabla 9 se prepararon siguiendo procedimientos anteriores similares a los descritos en el Ejemplo 130 tomando el compuesto de éster adecuado de los Ejemplos 60 a 66.

Además, se prepararon sales de HCl de estos compuestos de amino siguiendo un procedimiento de sal clorhidrato similar al descrito en el Ejemplo 72a, 72b.

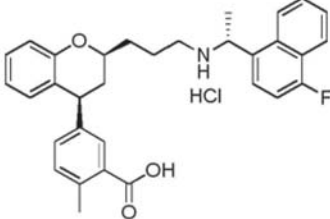
Tabla 9:

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
131	60	<p>Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,6 (s a, 1H), 9,75 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 3H), 7,65-7,59 (m, 4H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,29-7,24 (dd, <i>J</i> = 8,4 y 2 Hz, 1H), 7,07-7,03 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (dd, <i>J</i> = 8,4 y 1,2 Hz, 1H), 6,56-6,51 (m, 2H), 5,34-5,32 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 1H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 6H).</p>	484,36
132	61	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,95, (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,28-8,26 (d, <i>J</i> = 8Hz, 1H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,64-7,57 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,08-7,03 (t, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 6,74-6,67 (m, 2H), 6,53-6,51 (d, <i>J</i> = 7,6Hz, 1H), 5,34-5,33 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,06 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 6H).</p>	479,3
133	62	<p>Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>R</i>)-2-(3-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,82 (s a, 1H), 9,83 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,29-8,27 (d, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 8,04-7,98 (m, 3H), 7,65-7,58 (m, 4H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,06-7,02 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 6,73-6,69 (t, <i>J</i> = 8,4Hz, 1H), 6,55-6,51 (m, 2H), 5,34-5,33 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,14 -4,08 (m, 1H), 3,1-2,91 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 6H).</p>	479,3

(continuación)

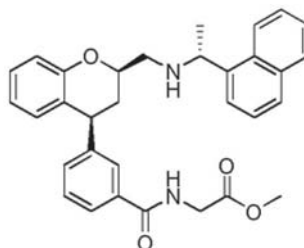
Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
134	63	<p data-bbox="355 405 1117 459">Clorhidrato del ácido 5-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil) amino)propil)croman-4-il)- 2-metilbenzoico</p>  <p data-bbox="355 705 1284 840">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,45 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4 Hz y J = 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,25 (m, 3H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 2H), 6,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,17-4,12 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,14 -2,09 (m, 1H), 1,91-1,89 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	478,42
135	64	<p data-bbox="355 853 1093 907">Clorhidrato del ácido 4-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil) amino)propil)croman-4-il)-3- metilbenzoico</p>  <p data-bbox="355 1131 1284 1299">RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 12,81 (s a, 1H), 9,77 (s a, 1H), 9,23 (s a, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 8,0Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,79-7,67 (m, 4H), 7,52-7,47 (dd, J = 8,4,2 Hz, 1H), 7,08-7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,74-6,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68-6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48-6,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,32-5,30 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,11-3,00 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11-2,0 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 3H), 1,70-1,68 (m, 5H).</p>	498,5
136	65	<p data-bbox="355 1308 1093 1361">Clorhidrato del ácido 4-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil) amino)propil)croman-4-il)benzoico</p>  <p data-bbox="355 1646 1292 1836">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,90 (s a, 1H), 9,66 (s a, 1H), 9,20 (s a, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,15-8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,91-7,89 (d, J = 8Hz, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,52-7,48 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,29-7,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,09-7,07 (t, J = 7,2Hz, 1H), 6,74-6,71 (t, J = 7,6Hz, 1H), 6,68-6,66 (d, J = 8Hz, 1H), 6,52-6,50 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,32-5,31 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 1,90- 1,75 (m, 3H), 1,69-1,67 (m, 5H).</p>	484,0
137	66	<p data-bbox="355 1852 1093 1906">Clorhidrato del ácido 5-((2S,4S)-2-(3-(((R)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil) amino)propil)croman-4-il)-2-metilbenzoico</p>	498,5

(continuación)

Ej. N.º	Ej. de Éster N.º	Estructura	Masa (m/z)
		 <p data-bbox="352 645 1294 833">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,84 (s a, 1H), 9,74 (s a, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15-8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,01-7,97 (m, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,52-7,47 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,07-7,04 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74-6,70 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,67-6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54-6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,32-5,31 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,68-1,63 (m, 5H).</p>	

Ejemplo 1382-(3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acetato de metilo

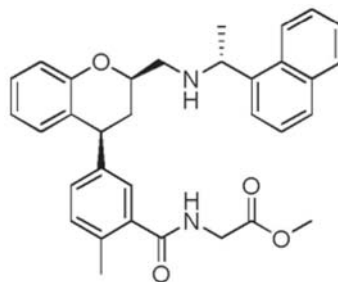
5



10 A una solución agitada del Ejemplo 73 (0,14 g, 0,295 mmol) en THF (10 ml), se añadieron (3-(etiliminometilenoamino)-*N,N*- dimetilpropan-1-amina) (EDC) (0,062 g, 0,325 mmol), HOBT (0,05 g, 0,325 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0,153 g, 1,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Después, a esta solución se añadió clorhidrato de metil éster de glicina (0,037 g, 0,295 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), seguido de una solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto (0,14 g, rendimiento del 93 %); m/z -509,1.

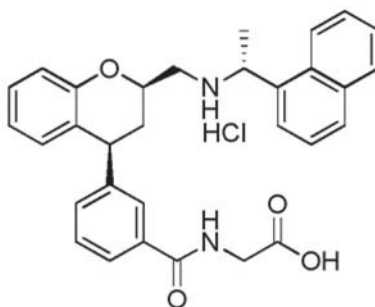
Ejemplo 1392-(2-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzamido)acetato de metilo

20



25 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en Ejemplo 138 utilizando el compuesto de ácido correspondiente del Ejemplo 84b; m/z -523,1.

Ejemplo 140Clorhidrato del ácido 2-(3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acético



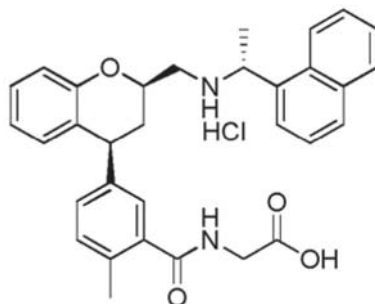
5 A una solución del Ejemplo 138 (0,15 g, 0,295 mmol) en metanol (5 ml), THF (5 ml) y agua (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,035 g, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. El progreso de la reacción se controló por TLC. El disolvente se retiró por destilación al vacío, después se enfrió a 0 °C y se acidificó con una solución diluida de HCl [pH = 3 a 4]. El producto se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2), se lavó con agua (5 ml x 2), seguido de una solución de salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para obtener un sólido. Se añadió HCl etéreo (2 ml) y se agitó durante 10 min. El disolvente se retiró y el sólido

10 resultante se lavó con éter dietílico (2 ml), seguido de *n*-pentano (2 ml), se secó para obtener el producto en forma de una sal clorhidrato. (0,1 g, rendimiento 64 %); m/z 495,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,5 (s a, 1H), 9,8 (s a, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 4H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,49 (d, J = 6,4Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,3Hz, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,21-2,19 (m, 1H), 2,0-1,99 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

15

Ejemplo 141

Clorhidrato del ácido 2-(2-metil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acético



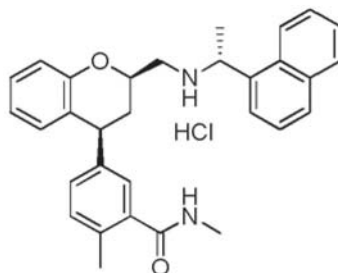
20

El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 140 utilizando el éster correspondiente del Ejemplo 139 e hidrato de hidróxido de litio; m/z 509,1; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,8 (s a, 1H), 9,5 (s a, 1H), 8,54-8,51 (m, 1H), 8,30-8,28 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,21-7,11 (m, 3H), 6,85-6,77 (m, 2H), 6,63-6,61 (m, 1H), 5,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,21-2,19 (m, 1H), 2,0,-1,99 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

25

Ejemplo 142

30 Clorhidrato de *N*,2-dimetil-5-((2R,4S)-2-(((R)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida



35

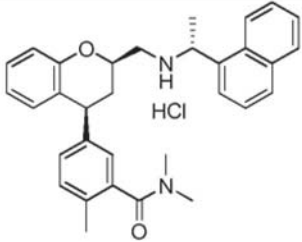
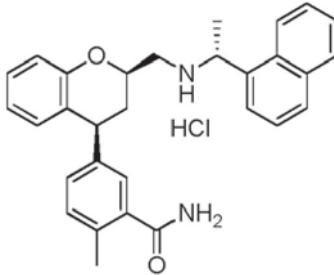
A una solución del Ejemplo 84b (100 mg, 0,205 mmol) en DMF (3 ml), se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) (24,92 mg, 0,154 mmol) y se agitó a TA durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron clorhidrato de metilamina (50 mg, 0,74 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,143 mmol) y se calentó a 60 °C y se mantuvo adicionalmente durante 24 h. El progresó de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con agua

enfriada con hielo (3 ml), el sólido resultante se filtró y se lavó con agua (5 ml x 2). Este sólido se secó a 45 °C. Además, la sal de HCl de este compuesto amino se preparó siguiendo un procedimiento de sal clorhidrato similar al descrito en el Ejemplo 72a, 72b (18,5 mg, 38,9 %). m/z- 464,5; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,78 (s a, 1H), 9,43 (s a, 1H), 8,31 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,13 (c, J = 4,8Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,71-7,60 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8Hz, 1H), 6,81 (t, J = 6,8Hz y 8,4Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,5-5,48 (m, 1H), 4,46-4,61 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,16 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

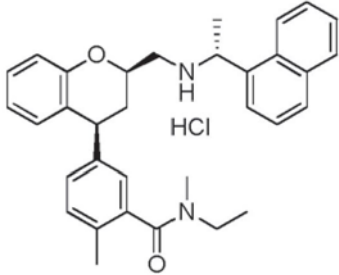
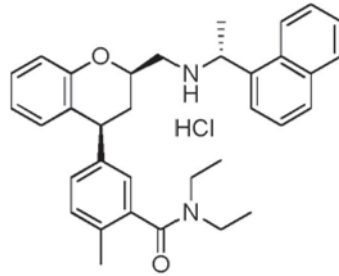
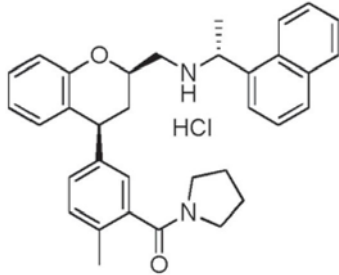
Los posteriores Ejemplos 143 a 147 dados en la Tabla 10 se prepararon siguiendo procedimientos anteriores similares al descrito en el Ejemplo-142 tomando el compuesto de ácido adecuado del Ejemplo 84b y una amina adecuada;

Además, se prepararon sales de HCl de estos compuestos de amino siguiendo un procedimiento de sal clorhidrato similar al descrito en el Ejemplo 72a, 72b.

Tabla 10:

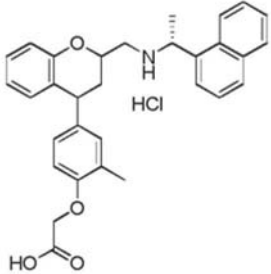
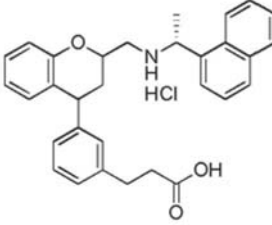
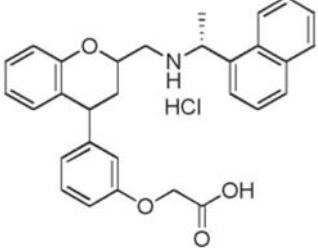
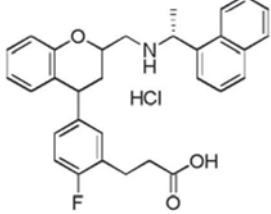
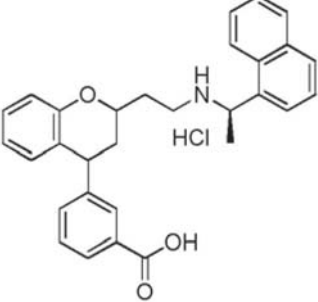
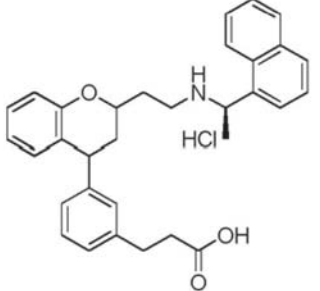
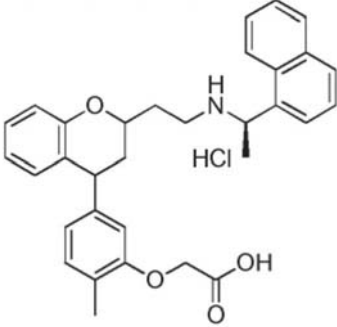
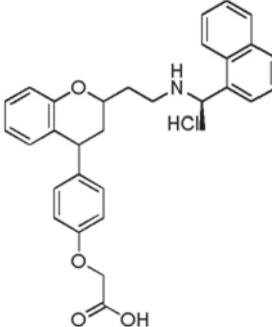
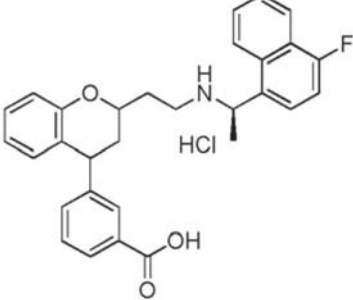
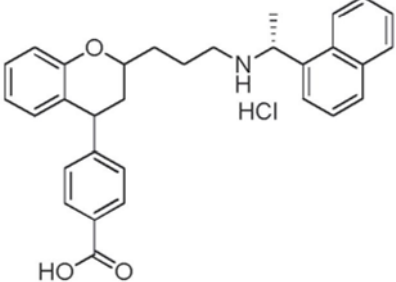
Ej. N.º	Estructura	Masa (m/z)
143	<p>Clorhidrato de <i>N,N</i>,2-trimetil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)benzamida</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,71 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,6Hz y 8Hz, 2H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68-7,60 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8Hz, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8Hz, 1H), 6,81 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,6Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,27- 4,23 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	478,6
144	<p>Clorhidrato de 2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino) metil)croman-4-il)benzamida</p>  <p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,80 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, H), 8,05 (m, 3H), 7,68 (m, 3H), 7,61 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 7,19-7,09 (m, 4H), 6,88 (d, J = 6,8 Hz y 0,8 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 6,8 Hz y 0,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,49-5,48 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 1H), 3,25-3,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H), 1,76 (d, J = 6,8 Hz, 3H).</p>	450,7

(continuación)

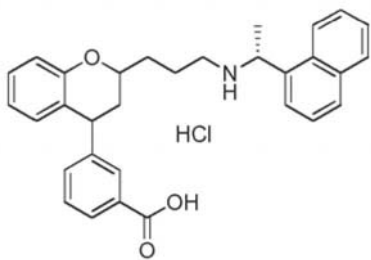
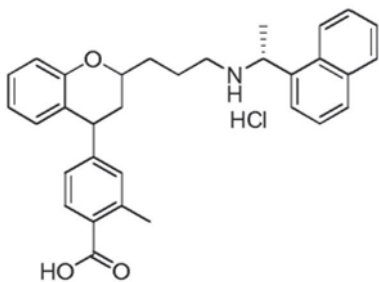
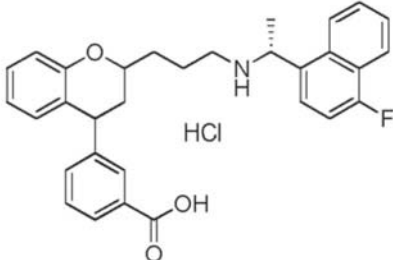
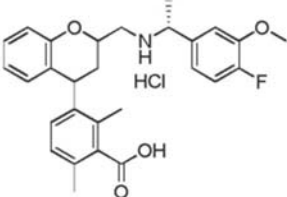
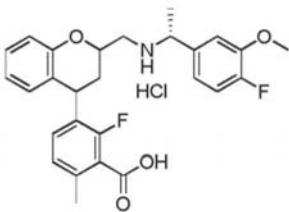
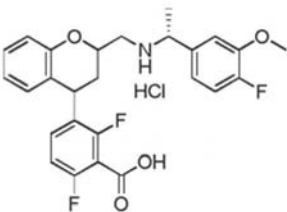
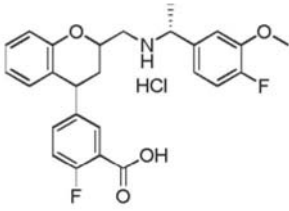
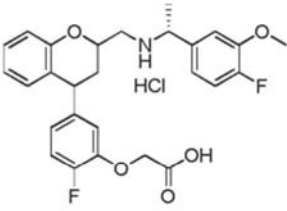
Ej. N.º	Estructura	Masa (m/z)
145	<p data-bbox="276 344 1300 398">Clorhidrato de <i>N</i>-etil-<i>N</i>,2-dimetil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida</p>  <p data-bbox="276 683 1300 819">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,71 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (t, J = 7,6Hz y 8Hz, 2H), 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8Hz, 2H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz y 7,2 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 6,4 Hz y 7,2 Hz, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 6 Hz, 3H).</p>	493,49
146	<p data-bbox="276 819 1300 873">Clorhidrato de <i>N,N</i>-dietil-2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida</p>  <p data-bbox="276 1158 1300 1294">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,69 (s a, 1H), 9,35 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (t, J = 8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8Hz, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 7,6 Hz y 7,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,47 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,27 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,14 (m, 6H).</p>	493,49
147	<p data-bbox="276 1294 1300 1348">Clorhidrato de (2-metil-5-((2<i>R</i>,4<i>S</i>)-2-(((<i>R</i>)-1-(naftalen-1-il)etil) amino)metil)croman-4-il)fenil)pirrolidin-1-il)metanona</p>  <p data-bbox="276 1632 1300 1771">RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,99 (s a, 1H), 9,58 (s a, 1H), 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-8,00 (m, 3H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,94-1,9 (m, 1H), 1,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,73 (m, 4H).</p>	504,6

Los posteriores Ejemplos 148 a 165 dados en la Tabla 11 pueden prepararse siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente en el presente documento tomando intermedios adecuadamente sustituidos.

Tabla 11:

Ej. n.º	Estructura	Ej. n.º	Estructura
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Ej. n.º	Estructura
158		159	
160		161	
162		163	
164		165	

Actividad farmacológica *in vitro*

- 5 Determinados compuestos ilustrativos dentro del alcance de la invención se exploran para determinar la actividad de CaSR según el procedimiento proporcionado posteriormente. La exploración de los compuestos también puede llevarse a cabo mediante otros métodos y procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

Método de ensayo *in vitro* de Calcimiméticos mediante modulación del receptor sensor de calcio (CaSR):

- 10 La capacidad de los compuestos para modular el receptor sensor de calcio se determina midiendo un aumento del calcio intracelular $[Ca^{2+}]_i$. Se desarrollan células HEK293 transfectadas de forma estable que expresan el vector hCaSR_pTriEx-3 hygro. Las células se cultivan durante una noche en una placa de 96 pocillos hasta el 80 % de confluencia en F12 de Ham que contiene 20 % de FBS a 37 °C, CO₂ al 5 %. Posteriormente, las células se lavan abundantemente con tampón HEPES 20 mM que contiene NaCl₂ 126 mM, MgCl₂ 1 mM y KCl 4 mM para eliminar los
- 15 componentes del suero que podrían interferir con el ensayo. Las células se cargan con colorante Fluo4NW sensor de calcio en tampón básico HEPES que contiene BSA al 0,1 % y glucosa 1 mg/ml durante 30 minutos para medir los cambios en el calcio intracelular. Las actividades de los compuestos se miden en FLIPR usando CaCl₂ 0,3 mM en tampón básico HEPES 20 mM. La eficacia del compuesto para modular la actividad del receptor se determina calculando las respuestas de CE₅₀ para ese compuesto en un ensayo de 8 puntos y se representó usando
- 20 GraphPad Prism 5.

Los compuestos preparados se ensayaron usando el procedimiento de ensayo anterior y los resultados obtenidos se proporcionan a continuación. Los valores de CE₅₀ (nM) de pocos compuestos representativos se exponen en la

25 Tabla 12.

Los datos de actividad *in vitro* se han proporcionado en la Tabla 12 para compuestos representativos.

Tabla 12:

Número de ejemplo	Intervalo de CE ₅₀
67, 72b, 73, 75, 81b, 83, 84b, 89b, 91, 93a, 93b, 99b, 102b, 104, 105b, 119b, 124, 136, 140	Menos de 20 nM
88, 89a, 97, 101, 107b, 111, 146	Entre 20,01 y 50,00 nM
81a, 98a, 98b, 108a, 108b, 114, 116, 145	Entre 50,01 y 200 nM

- 5 Por tanto, el método de ensayo *in vitro* anterior muestra que se descubrió que los compuestos de la invención presentan actividad agonista para CaSR, mostrando de este modo utilidad para tratar enfermedades, trastornos asociados con la modulación de CaSR.

Actividad *in vivo* en ratas Wistar con ERC:

- 10 Los animales fueron alimentados con una dieta de adenina al 0,75 % durante un periodo de 28 días para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC). Después de medir la PTH en plasma el día 28, los animales se aleatorizaron basándose en los niveles de PTH en plasma (PTH intacta) antes de usarlos para el estudio. Se tomaron muestras sanguíneas de animales en ayunas durante una noche por vía retroorbital para recoger una muestra de sangre basal (0,5 ml). Se administraron por vía oral a ratas vehículo y compuestos de ensayo donde se formularon en PEG 300:PG:Captisol (20:15:65). Se utilizaron de seis a ocho animales en cada grupo, después se administraron compuestos de la invención a una dosis de 1 mg/kg. Después de dos horas de administración oral, los animales fueron alimentados con alimento y agua a voluntad. Se recogieron muestras de sangre posteriores al tratamiento mediante extracción retroorbital bajo anestesia con éter ligero en diferentes puntos temporales para estimación de PTH en plasma. La PTH en plasma se midió usando kits de ELISA de tipo sándwich (Immunotopics, Estados Unidos). El porcentaje de supresión de la PTH en plasma se calculó con respecto a los valores basales individuales no tratados utilizando la siguiente Fórmula
- 15
- 20

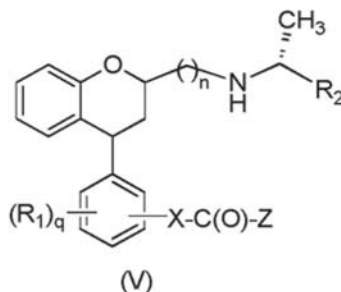
$$\text{Porcentaje de supresión} = \frac{\text{Valor individual pretratado} - \text{Individuo postratado}}{\text{Valor individual pretratado}} \times 100$$

- 25 Se descubrió que los compuestos de la invención, por ejemplo, Ejemplo n.º 67, 72b, 84b, 89b, 119b, 124 suprimían los niveles de PTH en plasma mayores del 80 %.

- 30 Por tanto, el método *in vivo* anterior muestra que se descubrió que los compuestos de la invención presentaban niveles de PTH en plasma suprimidos, mostrando de este modo utilidad para tratar enfermedades, trastornos asociados con la modulación de CaSR.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (V):



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que,

10 R_1 se selecciona entre halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, haloalquilo, cicloalquilo, ciano, $-C(O)$ alquilo y $-OR_6$, en el que R_6 es hidrógeno o alquilo; 'q' es 0, 1 o 2; R_2 es fenilo sustituido o sin sustituir o naftilo sustituido o sin sustituir en el que los sustituyentes son uno o más y se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo, haloalquilo y alcoxi; X se selecciona entre un enlace, $-(CR_cR_d)-$, $-NR_7(CR_cR_d)-$, $-O(CR_cR_d)-$, $-C(O)NR_7-$, $-C(O)NR_7(CR_cR_d)-$ en el que R_7 es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, R_c y R_d son hidrógeno o alquilo, 'r' es 1, 2 o 3; Z es $-OR_6$ en el que R_6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo o arilo, o Z es $-NR_{10}R_{11}$, en el que R_{10} y R_{11} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, $-(CR_cR_d)-C(O)OH$, $-(CR_cR_d)-C(O)O$ -alquilo y cicloalquilo o R_{10} y R_{11} pueden formar juntos un anillo cíclico de 3 a 12 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado, donde el anillo cíclico insaturado puede tener uno o dos dobles enlaces; y 'n' es 1, 2 o 3;

20 en el que a menos que se indique otra cosa, el término "sustituido", como utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo o resto que tiene uno o más sustituyentes unidos al esqueleto estructural del grupo o resto; dichos sustituyentes se seleccionan entre: halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, anillo heterocíclico, $-C(O)OR^x$, $-C(O)R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)NR^yR^z$, $-N(R^x)S(O)R^y$, $-N(R^x)S(O)_2R^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-S(O)_2NR^xR^y$, $-OR^x$ y $-S(O)_2R^x$; en el que cada aparición de R^x , R^y y R^z se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo y arilo.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona entre:

2-Fluoro-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Fluoro-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 30 3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Metil-3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 3-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 4-Metil-3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Etil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 35 2-Etil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Isopropil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Ciclopropil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Ciclopropil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2,6-Difluoro-3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 40 4-Fluoro-2-metil-3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 4-Fluoro-2-metil-3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2,3-Dimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo;
 2-Metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 45 2-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Fluoro-3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 3-Fluoro-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 4-Fluoro-3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Metoxi-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 50 2-Metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-2-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-Metoxi-3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 4-Metoxi-3-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzoato de metilo;
 2-(2-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acetato de metilo;
 2-(3-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acetato de metilo;
 55 2-(2-Fluoro-5-((2*R*,4*R*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acetato de metilo;
 2-(2-Fluoro-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenoxi)acetato de metilo;

- Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 5 Clorhidrato del ácido 2-metoxi-3-((2*R*((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*R*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxi fenil)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxi fenil)etil)amino)etil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 10 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-fluoro-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 2-metil-5-((2*R*,4*R*)-2-(3-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etil)amino)propil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 15 Clorhidrato del ácido 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)-3-metilbenzoico;
 Clorhidrato del ácido 4-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)benzoico;
 Clorhidrato del ácido 5-((2*S*,4*S*)-2-(3-(((*R*)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)etil)amino)propil)croman-4-il)-2-metilbenzoico;
 2-3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(Naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acetato de metilo;
 2-(2-Metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido) acetato de metilo;
 20 Clorhidrato del ácido 2-(3-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamido)acético;
 Clorhidrato del ácido 2-(2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il) benzamido)acético;
 Clorhidrato de *N*,2-dimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato de *N*,*N*,2-trimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida;
 25 Clorhidrato de 2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato de *N*-etil-*N*,2-dimetil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil) croman-4-il)benzamida;
 Clorhidrato *N*,*N*-dietil-2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino) metil)croman-4-il)benzamida; y
 Clorhidrato (2-metil-5-((2*R*,4*S*)-2-(((*R*)-1-(naftalen-1-il)etil)amino)metil)croman-4-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona;

30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de Fórmula (V) según la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento, control y/o reducción de una enfermedad o trastorno, síndrome o afección seleccionado de hiperparatiroidismo, insuficiencia renal crónica (con o sin diálisis), enfermedad renal crónica (con o sin diálisis) y sus complicaciones; adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea, carcinoma paratiroideo, calcificación vascular y valvular, homeostasis anómala del calcio, hipercalcemia, homeostasis anómala del fósforo, hipofosfatemia,
 40 enfermedades relacionadas con los huesos o complicaciones que surgen debido al hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica o carcinoma paratiroideo, pérdida ósea después del trasplante renal, osteítis fibrosa quística, enfermedad ósea adinámica, enfermedades óseas renales, complicaciones cardiovasculares que surgen debido al hiperparatiroidismo o la enfermedad renal crónica, determinadas neoplasias malignas en las que los iones (Ca²⁺)_e son anormalmente altos, disfunciones cardíacas, renales o intestinales, enfermedades relacionadas con los podocitos, movilidad intestinal anómala, diarrea, aumentando la secreción de gastrina o ácido gástrico para generar un beneficio directa o indirectamente en la gastritis atrófica o para mejorar la absorción de compuestos farmacológicos, fármacos o suplementos del tracto gastrointestinal aumentando la acidez gástrica.

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en donde el hiperparatiroidismo es hiperparatiroidismo
 50 primario, hiperparatiroidismo secundario o hiperparatiroidismo terciario.