

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 002**

51 Int. Cl.:

C07C 215/70	(2006.01)	C07D 305/08	(2006.01)
C07C 311/00	(2006.01)	C07D 333/04	(2006.01)
C07C 317/00	(2006.01)	C07F 7/10	(2006.01)
C07C 233/00	(2006.01)	A61K 31/16	(2006.01)
C07D 213/71	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 231/18	(2006.01)		
C07D 233/84	(2006.01)		
C07D 249/12	(2006.01)		
C07D 261/08	(2006.01)		
C07D 275/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10706575 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2396296**

54 Título: **Derivados de aminotetralina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia**

30 Prioridad:

16.02.2009 US 152825 P

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

23.09.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE y
ABBVIE INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**AMBERG, WILHELM;
OCHSE, MICHAEL;
LANGE, UDO;
KLING, ANDREAS;
BEHL, BERTHOLD;
HORNBERGER, WILFRIED;
MEZLER, MARIO y
HUTCHINS, CHARLES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 584 002 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

Derivados de aminotetralina, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de aminotetralina, a composiciones farmacéuticas que comprenden tales derivados de aminotetralina y al uso de tales derivados de aminotetralina para fines terapéuticos. Los derivados de aminotetralina son inhibidores de GlyT1.

La disfunción de las rutas glutamatérgicas se ha implicado en un número de estados de enfermedad en el sistema nervioso central (SNC) humano incluyendo pero no limitado a esquizofrenia, déficits cognitivos, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y trastorno bipolar. Un gran número de estudios en modelos animales apoyan la hipótesis de hipofunción de NMDA en la esquizofrenia.

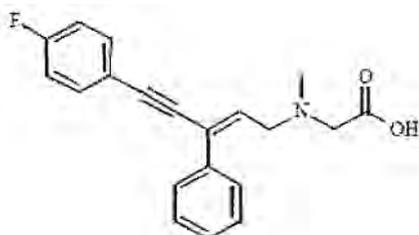
La función del receptor de NMDA puede modularse alterando la disponibilidad del co-agonista glicina. Esta aproximación tiene la ventaja crítica de mantener la activación dependiente de actividad del receptor de NMDA debido a que un aumento en la concentración sináptica de glicina no provocará una activación de los receptores de NMDA en ausencia de glutamato. Debido a que los niveles de glutamato sináptico se mantienen estrechamente por mecanismos de transporte de alta afinidad, una activación aumentada del sitio de glicina solamente potenciará el componente NMDA de las sinapsis activadas.

Se han identificado dos transportadores de glicina específicos, GlyT1 y GlyT2 y han mostrado pertenecer a la familia de transportadores de neurotransmisores dependientes de Na/Cl que incluyen taurina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), prolina, monoaminas y transportadores huérfanos. GlyT1 y GlyT2 se han aislado de diferentes especies y han mostrado tener solamente un 50 % de identidad a nivel de aminoácidos. También tienen un patrón diferente de expresión en el sistema nervioso central de mamíferos, expresándose GlyT2 en la médula espinal, en el tronco cerebral y en el cerebelo y GlyT1 presente en estas regiones así como en áreas del prosencéfalo tales como la corteza, el hipocampo, el septum y el tálamo. Al nivel celular, se ha informado que GlyT2 se expresa en los terminales nerviosos glicinérgicos en la médula espinal de rata mientras que GlyT1 parece expresarse preferentemente en las células de la glía. Estos estudios de expresión han llevado a la sugerencia de que GlyT2 es predominantemente responsable de la toma de glicina en las sinapsis glicinérgicas mientras que GlyT1 está involucrado en la monitorización de la concentración de glicina en las cercanías de las sinapsis que expresan el receptor de NMDA. Los estudios funcionales recientes en rata han mostrado que el bloqueo de GlyT1 con el potente inhibidor (N-[3-(4'-fluorofenil)-3-(4'-fenilfenoxi)propil]-sarcosina (NFPS) potencia la actividad del receptor de NMDA y la potenciación a largo plazo dependiente del receptor de NMDA en rata.

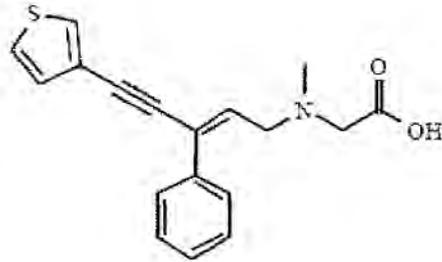
La clonación molecular ha revelado además la existencia de tres variantes de GlyT1, llamados GlyT-1a, GlyT-1b y GlyT-1c, cada uno de los cuales muestra una distribución única en el cerebro y en los tejidos periféricos. Las variantes surgen por corte y empalme diferencial y uso de exones y difieren en sus regiones N-terminales.

Los efectos fisiológicos de GlyT1 en regiones del prosencéfalo junto con informes clínicos que muestran los efectos beneficiosos del inhibidor de GlyT1 sarcosina en la mejora de los síntomas en pacientes con esquizofrenia sugieren que los inhibidores selectivos de GlyT1 representan una nueva clase de fármacos antipsicóticos.

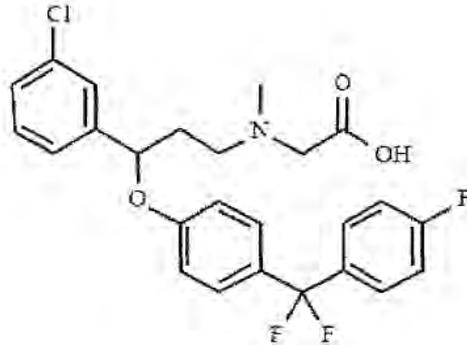
Los inhibidores del transportador de glicina ya se conocen en la técnica, por ejemplo:



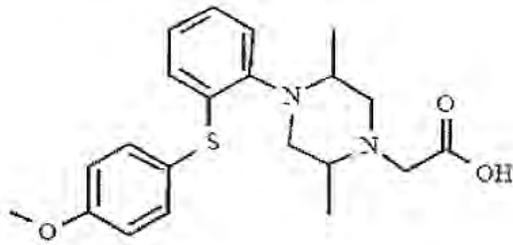
US 200426364



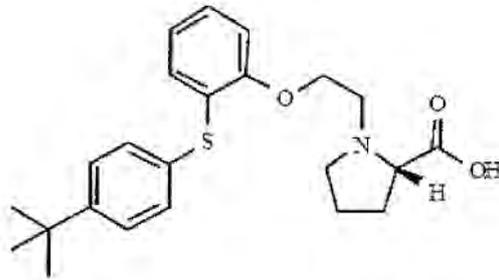
US 2002169197



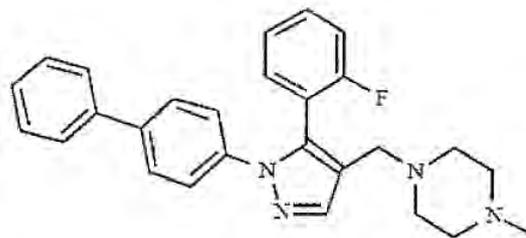
EP 1 284 257



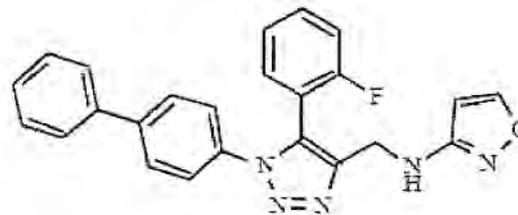
WO 2003053942



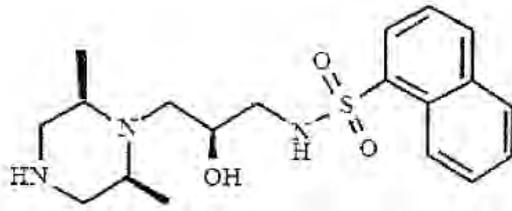
WO 2004096761



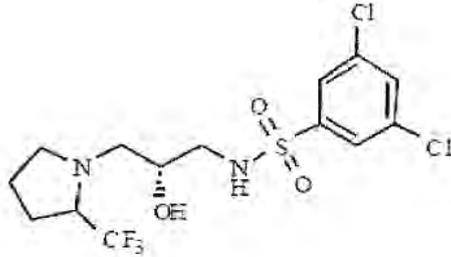
WO 2003031435



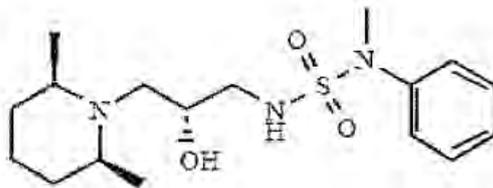
DE 10315570



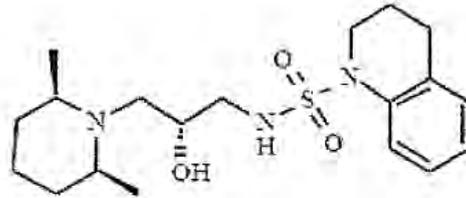
WO 2003055478



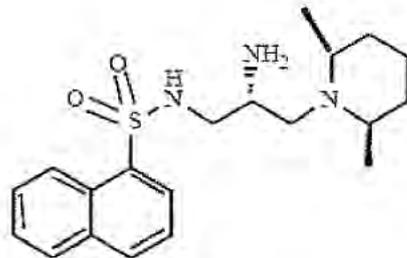
WO 2004113280



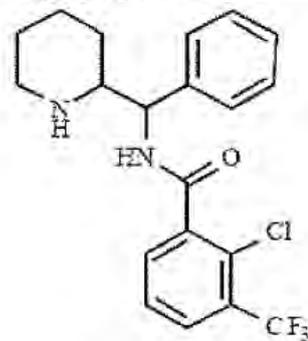
WO 2004112787



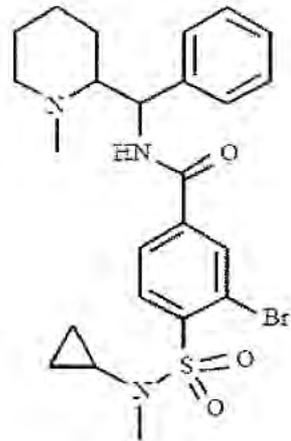
WO 2004113301



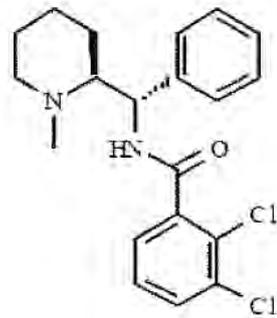
WO 2005049023



WO 2003089411



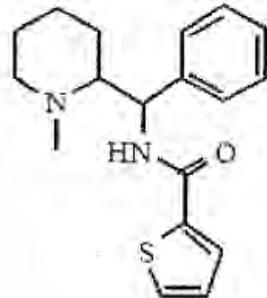
WO 2004013100



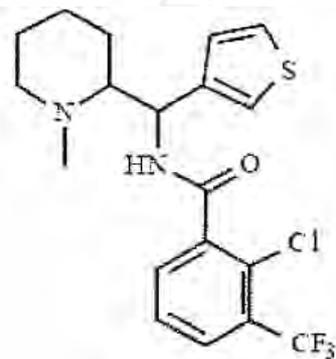
WO 2004013101



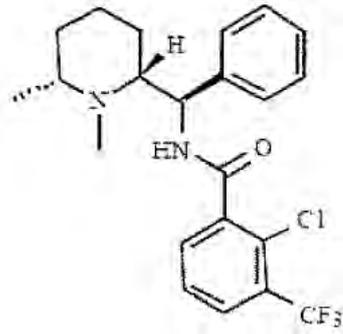
WO 2005037783



WO 2005037792



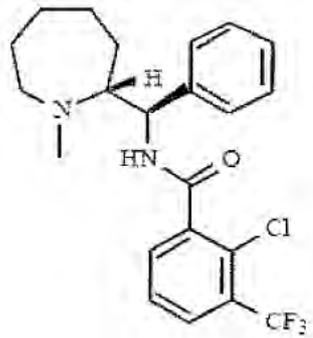
WO 2005037781



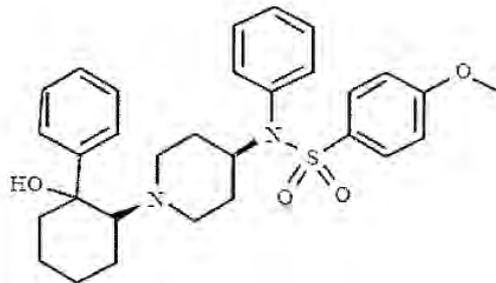
WO 2005037782



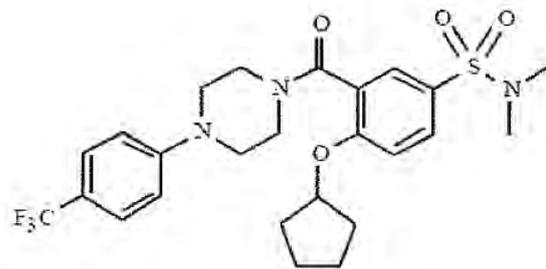
WO 2005037785



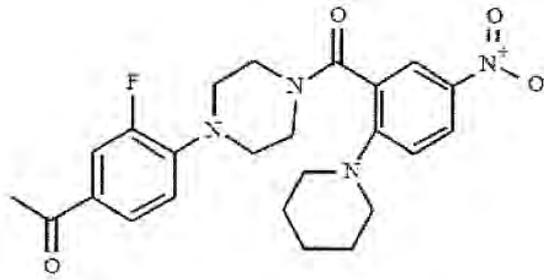
WO 2005037785



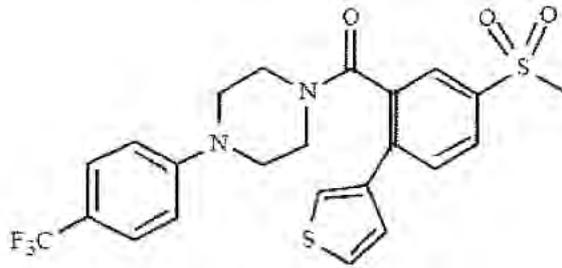
WO 2004072034



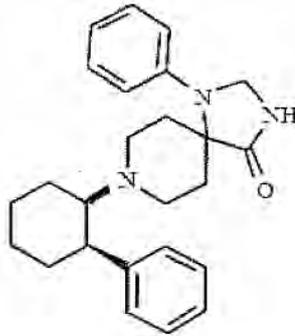
WO 2005014563



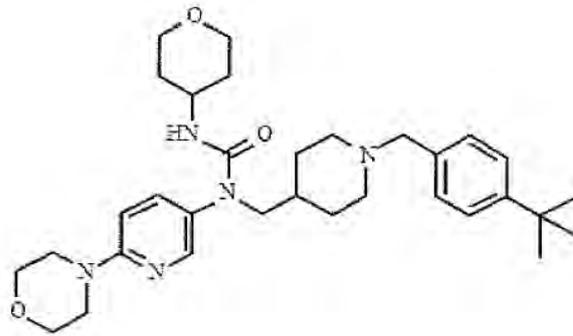
WO 2005023260



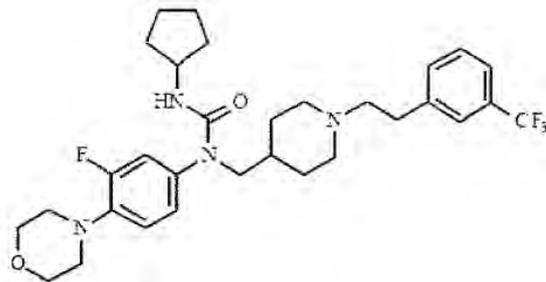
WO 2005023261



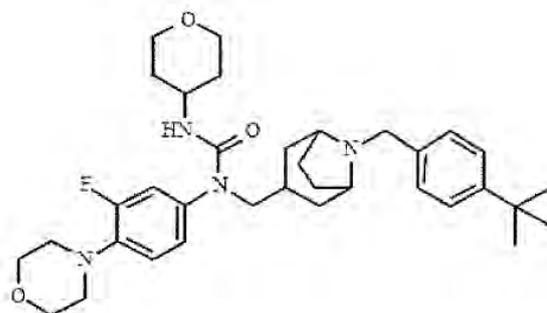
WO 2005040166



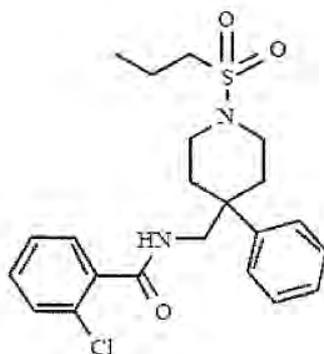
WO 2005058882



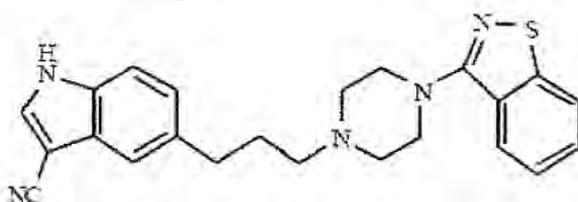
WO 2005058885



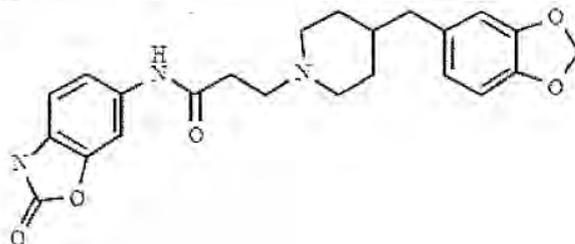
WO 2005058317



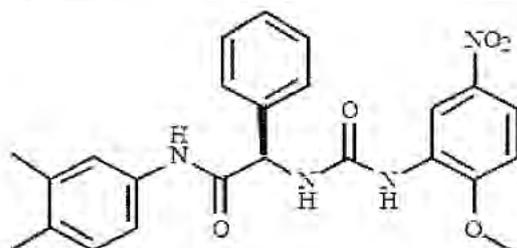
WO 2005046601



WO 2003087086



WO 2003076420



WO 2004022528

5

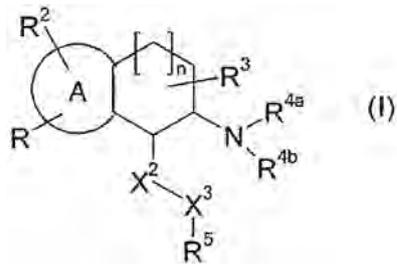
(véase también Hashimoto K., *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2006, 1, 43-53; Harsing L.G. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 2006, 13, 1017-1044; Javitt D.C., *Molecular Psychiatry* (2004) 9, 984-997; Lindsley, C.W. et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6, 771-785; Lindsley C.W. et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2006, 6, 1883-1896; J. LOWE, ET AL. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, vol. 17, n.º 6, 9 enero de 2007 (09-01-2007), páginas 1675-1678; ZHIJIAN ZHAO, ET AL. *BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS*, vol. 16, n.º 23, 20 de septiembre 2006 (20-09-2006), páginas 5968-5972).

15

Fue un objeto de la presente invención proporcionar inhibidores adicionales del transportador de glicina.

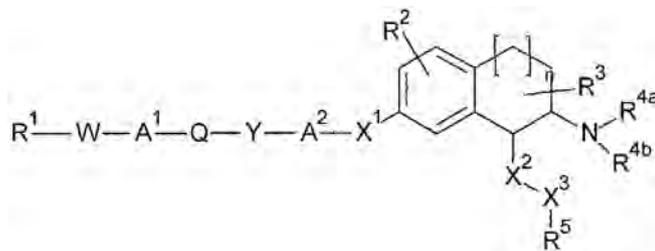
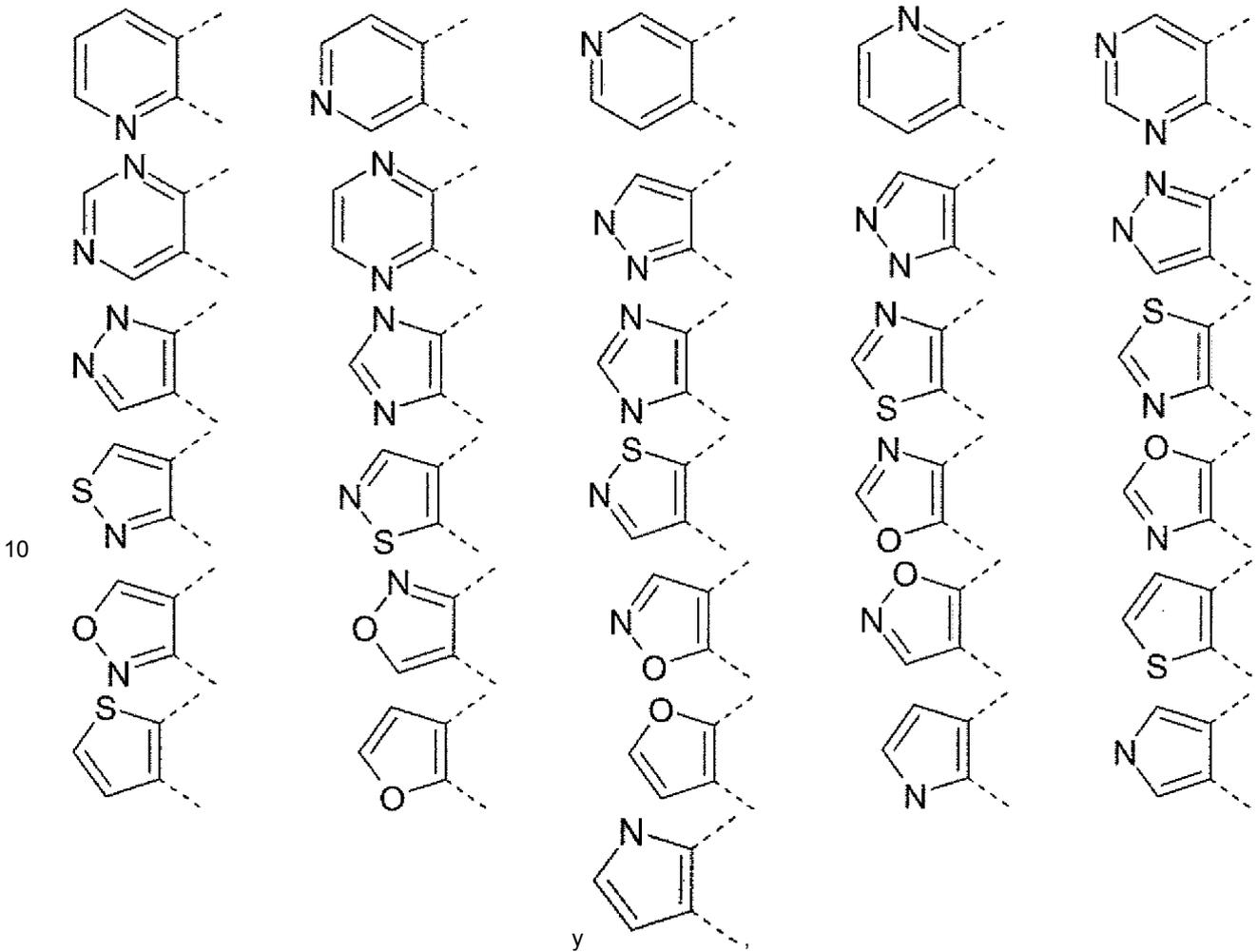
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a derivados aminotetralina de fórmula (1)



donde

5 A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros:



20 R es R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹;

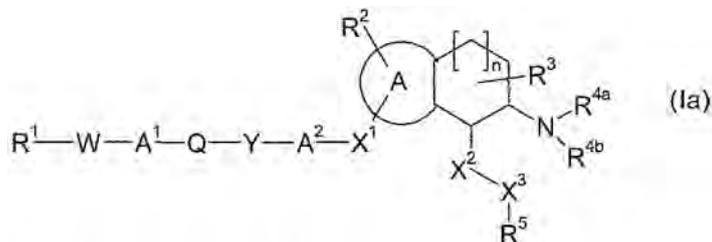
R ¹	es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquil C ₃ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , alquilo C ₁ -C ₆ halogenado, tri(alquil C ₁ -C ₄)sililalquilo C ₁ -C ₄ , hidroxialquilo C ₁ -C ₄ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₄ , aminoalquilo C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -aminoalquilo C ₁ -C ₄ , dialquil C ₁ -C ₆ -aminoalquilo C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -carbonilaminoalquilo C ₁ -C ₄ , alquiloxi C ₁ -C ₆ -carbonilaminoalquilo C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -aminocarbonilaminoalquilo C ₁ -C ₄ , dialquil C ₁ -C ₆ -aminocarbonilaminoalquilo C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilaminoalquilo C ₁ -C ₄ , (aril C ₆ -C ₁₂ -alquil C ₁ -C ₆ opcionalmente sustituido)aminoalquilo C ₁ -C ₄ , aril C ₆ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido, heterociclil C ₃ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C ₃ -C ₁₂ , alquil C ₁ -C ₆ -carbonilo, alcoxi C ₁ -C ₆ -carbonilo, alcoxi C ₁ -C ₆ -carbonilo halogenado, ariloxi C ₆ -C ₁₂ -carbonilo, aminocarbonilo, alquil C ₁ -C ₆ -aminocarbonilo, (alquil C ₁ -C ₄ halogenado)aminocarbonilo, aril C ₆ -C ₁₂ -aminocarbonilo, alquenilo C ₂ -C ₆ , alquinilo C ₂ -C ₆₀ , arilo C ₁ -C ₁₂ opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ halogenado, hidroxialcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alcoxi C ₁ -C ₄ , aminoalcoxi C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -aminoalcoxi C ₁ -C ₄ , dialquil C ₁ -C ₆ -aminoalcoxi C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -carbonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , aril C ₆ -C ₁₂ -carbonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , alcoxi C ₁ -C ₆ -carbonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , aril C ₆ -C ₁₂ -alcoxi C ₁ -C ₄ , alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , (alquil C ₁ -C ₆ halogenado)sulfonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , aril C ₆ -C ₁₂ -sulfonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , (aril C ₆ -C ₁₂ -alquil C ₁ -C ₆)sulfonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , heterociclil C ₃ -C ₁₂ -sulfonilaminoalcoxi C ₁ -C ₄ , heterociclil C ₃ -C ₁₂ -alcoxi C ₁ -C ₄ , ariloxi C ₆ -C ₁₂ , heterocicliloxi C ₃ -C ₁₂ , alquiltio C ₁ -C ₆ , alquiltio C ₁ -C ₆ halogenado, alquilamino C ₁ -C ₆ , (alquil C ₁ -C ₆ halogenado)amino, dialquilamino C ₁ -C ₆ , di(alquil C ₁ -C ₆ halogenado)amino, alquil C ₁ -C ₆ -carbonilamino, (alquil C ₁ -C ₆ halogenado)carbonilamino, aril C ₆ -C ₁₂ -carbonilamino, alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilamino, (alquil C ₁ -C ₆ halogenado)sulfonilamino, aril C ₆ -C ₁₂ -sulfonilamino o heterociclo C ₃ -C ₁₂ opcionalmente sustituido;
W	es -NR ⁸ - o un enlace;
A ¹	es alquileo C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido o un enlace;
Q	es -S(O) ₂ - o -C(O)-;
Y	es -NR ⁹ - o un enlace;
A ²	es alquileo C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido, alquilen C ₁ -C ₄ -CO-, -CO-alquileo C ₁ -C ₄ , alquilen C ₁ -C ₄ -O-alquileo C ₁ -C ₄ , alquilen C ₁ -C ₄ -NR ¹⁰ -alquileo C ₁ -C ₄ , alquenileno C ₂ -C ₄ opcionalmente sustituido, alquinileno C ₂ -C ₄ opcionalmente sustituido, arileno C ₆ -C ₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarileno C ₆ -C ₁₂ opcionalmente sustituido o un enlace;
X ¹	es -O-, -NR ¹¹ -, -S-, alquileo C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido, alquenileno C ₂ -C ₄ opcionalmente sustituido, alquinileno C ₂ -C ₄ opcionalmente sustituido;
R ²	es hidrógeno, halógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , alquilo C ₁ -C ₄ halogenado, hidroxialquilo C ₁ -C ₄ , -CN, alquenilo C ₂ -C ₆ , alquinilo C ₂ -C ₆ , hidroxil, alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ halogenado, alcoxi C ₁ -C ₆ -carbonilo, alqueniloxi C ₁ -C ₆ , arilalcoxi, alquil C ₁ -C ₆ -carboniloxi, alquiltio C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilo, alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilo, aminosulfonilo, amino, alquil C ₁ -C ₆ -amino, alquenil C ₂ -C ₆ -amino o nitro;
R ³	es hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₆ ;
R ^{4a}	es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , cicloalquil C ₃ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ , alquilo C ₁ -C ₄ halogenado, hidroxialquilo C ₁ -C ₄ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₄ , aminoalquilo C ₁ -C ₄ , CH ₂ CN, -CHO, alquil C ₁ -C ₄ -carbonilo, (alquil C ₁ -C ₄ halogenado)carbonilo, aril C ₆ -C ₁₂ -carbonilo, alcoxi C ₁ -C ₄ -carbonilo, ariloxi C ₆ -C ₁₂ -carbonilo, alquil C ₁ -C ₆ -aminocarbonilo, alquenilo C ₂ -C ₆ , -C(=NH)NH ₂ , -C(=NH)NHCN, alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilo, aril C ₆ -C ₁₂ -sulfonilo, amino, -NO o heterociclilo C ₁ -C ₁₂ ;
R ^{4b}	es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ , alquilo C ₁ -C ₄ halogenado, hidroxialquilo C ₁ -C ₄ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₄ , aminoalquilo C ₁ -C ₄ , CH ₂ CN, -CHO, alquil C ₁ -C ₄ -carbonilo, (alquil C ₁ -C ₄ halogenado)carbonilo, aril C ₆ -C ₁₂ -carbonilo, alcoxi C ₁ -C ₄ -carbonilo, ariloxi C ₆ -C ₁₂ -carbonilo, alquil C ₁ -C ₆ -aminocarbonilo, alquenilo C ₂ -C ₆ , -C(=NH)NH ₂ , -C(=NH)NHCN, alquil C ₁ -C ₆ -sulfonilo, alquil C ₆ -C ₁₂ -sulfonilo, amino, -NO o heterociclilo C ₃ -C ₁₂ ; o
R ^{4a} , R ^{4b}	juntos son alquileo C ₁ -C ₆ opcionalmente sustituido, donde un -CH ₂ - de alquileo C ₁ -C ₄ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o -NR ¹⁶ ;
X ²	es >CR ^{12a} R ^{12b} ;
X ³	es un enlace;
R ⁵	es arilo C ₆ -C ₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C ₃ -C ₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclo C ₃ -C ₁₂ opcionalmente sustituido;
n	es 0, 1 o 2;

- R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heterociclilo C₃-C₁₂; o
- 5 R⁹, R¹ juntos son alquileno C₁-C₄; o
- R⁹ es alquileno C₁-C₄ que está unido a un átomo de carbono en A² y A² es alquileno C₁-C₄ o a un átomo de carbono en X¹ y X¹ es alquileno C₁-C₄;
- 10 R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-sulfonilo;
- R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o
- 15 R⁹, R¹¹ juntos son alquileno C₁-C₄,
- R^{12a} es hidrógeno, opcionalmente alquilo C₁-C₆ sustituido, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₄, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₄-C₄, heterociclil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido o hidroxilo;
- 20 R^{12b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o
- R^{12a}, R^{12b} juntos son carbonilo o alquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido, donde un -CH₂- de alquileno C₁-C₄ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o -NR¹⁴-;
- 25 R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
- R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

30 donde el término "sustituido" significa que un radical se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyente o sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, heterociclil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-(alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₂), NH-CO-alquilo C₁-C₆, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂, O-arilo C₆-C₁₂, O-CH₂-arilo C₆-C₁₂, CONH-arilo C₆-C₁₂, SO₂NH-arilo C₆-C₁₂, CONH-heterociclilo C₃-C₁₂, SO₂NH-heterociclilo C₃-C₁₂, SO₂-arilo C₆-C₁₂, NH-SO₂-arilo C₆-C₁₂, NH-CO-arilo C₆-C₁₂, NH-SO₂-heterociclilo C₃-C₁₂, NH-CO-heterociclilo C₃-C₁₂ y heterociclilo C₃-C₁₂, donde cualquier arilo y heterociclilo a su vez pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyente o sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄;

40 o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.

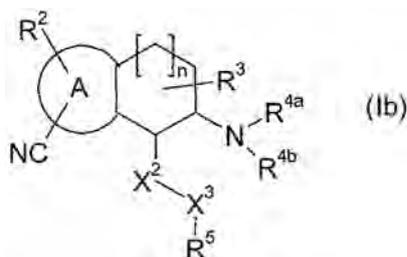
De esta manera, la presente invención se refiere a derivados aminotetralina que tienen la fórmula (Ia)



45 donde A, R¹, W, A¹, Q, Y, A², X¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n son como se define en el presente documento.

Además, la presente invención se refiere a derivados aminotetralina de fórmula (I) donde R es -CN, es decir derivados aminotetralina que tienen la fórmula (Ib)

50



donde A, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n son como se define en el presente documento.

5 De esta manera, la frase derivado de aminotetralina se usa en el presente documento para indicar en particular aminotetralinas (n=1) y ciclohexanos fusionados (n=1) donde el anillo benceno está reemplazado por un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros así como compuestos bicíclicos homólogos donde n es 0 o 2.

10 Dichos compuestos de fórmula (I), es decir, los derivados de aminotetralina de fórmula (I) y sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas, son inhibidores del transportador de glicina y por lo tanto útiles como productos farmacéuticos.

La presente invención se refiere por lo tanto a los compuestos de fórmula (I) para usar en terapia.

15 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo y un compuesto de fórmula (I).

En particular, dichos compuestos, es decir, los derivados de aminotetralina y sus sales de adición ácida fisiológicamente toleradas, son inhibidores del transportador de glicina GlyT1.

20 La presente invención por lo tanto también se refiere a los compuestos de fórmula (I) para usar en la inhibición del transportador de glicina.

25 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la inhibición del transportador de glicina GlyT1

Se sabe que los inhibidores del transporte de glicina y en particular los inhibidores del transportador de glicina GlyT1 son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

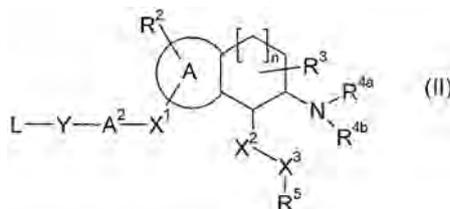
30 La presente invención por lo tanto se refiere además a los compuestos de fórmula (I) para usar en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

La presente invención se refiere además a los compuestos de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de un dolor.

35 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico. La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

La presente invención además se refiere a derivados de aminotetralina de fórmula (II).

40



45 donde L es un grupo protector amino seleccionado de alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido o arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, Y es NR⁹ y A, A², X¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n y R⁹ se definen como anteriormente.

Los derivados aminotetralina de fórmula (II) son útiles como intermedios en la preparación de inhibidores de GlyT1, en particular aquellos de fórmula (I).

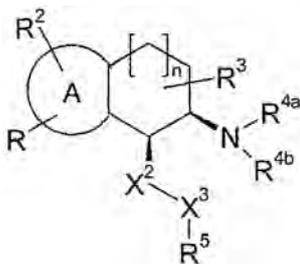
50

Descripción detallada de la invención

Con la condición de que los derivados aminotetralina de fórmula (I) o (II) de una constitución dada puedan existir en diferentes disposiciones espaciales, por ejemplo si poseen uno o más centros de asimetría, anillos polisustituídos o

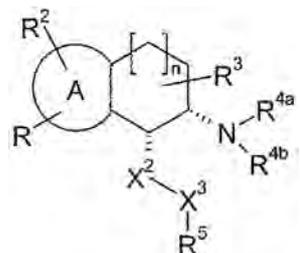
5 dobles enlaces, o como diferentes tautómeros, también es posible usar mezclas enantioméricas, en particular racematos, mezclas diastereoméricas y mezclas tautoméricas, preferentemente, sin embargo, los respectivos enantiómeros, diastereómeros y tautómeros esencialmente puros de los compuestos de fórmula (I) o (II) y/o de sus sales.

10 De acuerdo con una realización, un enantiómero de los derivados de aminotetralina de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



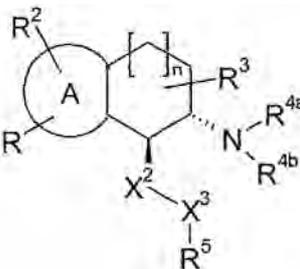
15 donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n son como se define en el presente documento.

De acuerdo con otra realización, un enantiómero de los derivados de aminotetralina de la presente invención tiene la siguiente fórmula:

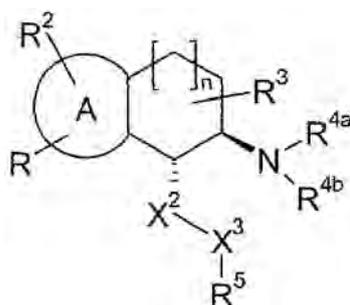


20 donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n son como se define en el presente documento.

25 De acuerdo con una realización, un enantiómero de los derivados de aminotetralina de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



30 donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n son como se define en el presente documento.
De acuerdo con otra realización, un enantiómero de los derivados de aminotetralina de la presente invención tiene la siguiente fórmula:



donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n son como se definen en el presente documento.

5 Las sales fisiológicamente toleradas de los derivados de aminotetralina de fórmula (I) o (II) son especialmente sales de adición ácida con ácidos fisiológicamente aceptables. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados fisiológicamente aceptables son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos C₁-C₄, tales como ácido metanosulfónico, ácidos cicloalifáticos sulfónicos, tales como ácido S-(+)-10-camfer sulfónico, ácidos sulfónicos aromáticos, tales como ácido bencensulfónico y toluensulfónico, ácidos di y tricarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos que tienen entre 2 y 10 átomos de carbono, tales como ácido oxálico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico, ácido adípico y ácido benzoico. Otros ácidos utilizables se describen, por ejemplo, en Fortschritte der Arzneimittelforschung [Avances en la investigación de fármacos], Volumen 10, páginas 224 y siguientes, Birkhäuser Verlag, Basel y Stuttgart, 1966.

15 La presente invención además se refiere a compuestos de fórmula (I) o (II) como se define en el presente documento, donde al menos uno de los átomos se ha reemplazado por su isótopo estable, no radiactivo (por ejemplo, hidrógeno por deuterio, ¹²C por ¹³C, ¹⁴N por ¹⁵N, ¹⁶O por ¹⁸O) y preferentemente donde al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de deuterio.

20 Por supuesto, tales compuestos contienen más del respectivo isótopo que de origen natural y por lo tanto se encuentra presente de todos modos en los compuestos (I) o (II).

25 Los isótopos estables (por ejemplo, deuterio, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸O) son isótopos no radiactivos que contienen uno o más neutrones adicionales que el isótopo normalmente abundante del átomo respectivo. Los compuestos deuterados se han usado en la investigación farmacéutica para investigar *in vivo* el destino metabólico de los compuestos por evaluación de los mecanismos de acción y de las rutas metabólicas del compuesto parental no deuterado (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros, eficaces, debido a que se probó que el compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o que los metabolitos producidos del compuesto parental son tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999).

35 La incorporación de un átomo pesado particularmente la sustitución de deuterio por hidrógeno, puede dar lugar a un efecto isótopo que puede alterar la farmacocinética del fármaco. Este efecto generalmente no es significativo si la marca se coloca en una posición metabólicamente inerte de la molécula.

40 El marcaje con isótopo estable de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como pKa y solubilidad en lípidos. Estos cambios pueden influir en el destino del fármaco en diferentes etapas a lo largo de su pasaje a través del cuerpo. Puede cambiar su absorción, distribución, metabolismo o excreción. La absorción y distribución son procesos que dependen principalmente del tamaño molecular y de la lipofilidad de la sustancia. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacocinética de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta una región involucrada en una interacción ligando-receptor.

45 El metabolismo del fármaco puede dar origen a grandes efectos isotópicos si la ruptura de un enlace químico a un átomo de deuterio es la etapa limitante de la velocidad en el proceso. A pesar que algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopo estable son diferentes de aquellas de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una excepción importante: debido a la masa aumentada del isótopo pesado, cualquier enlace que involucra el isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y aquél átomo. En cualquier reacción en la cual la ruptura de este enlace es la etapa limitante de la velocidad, la reacción procederá más despacio para la molécula con el isótopo pesado debido al "efecto isotópico cinético". Una reacción que implica la ruptura de un enlace C--D puede realizarse hasta un 700 por ciento más lenta que una reacción similar que implica un enlace C--H. Si el enlace C--D no está implicado en cualquiera de estas etapas que llevan al metabolito, puede no haber ningún efecto que altere el comportamiento del fármaco. Si un deuterio se coloca en un sitio implicado en el metabolismo de un fármaco, se observará un efecto isotópico sólo si la ruptura del enlace C--D es la etapa limitante de la velocidad. Existe evidencia que sugiere que en cualquier momento

que se dé un enlace C-H alifático, usualmente catalizada por oxidación por una función oxidasa mezclada, el reemplazo del hidrógeno por deuterio producirá un efecto isotópico observable. También es importante entender que la incorporación de deuterio en el sitio de metabolismo disminuye la velocidad al punto donde otro metabolito producido por ataque a un átomo de carbono no sustituido por deuterio se vuelve la ruta principal, un proceso llamado "cambio metabólico".

Los trazadores de deuterio, tales como fármacos y dosis marcadas con deuterio, en algunos casos repetidamente, de miles de miligramos de agua deuterada, también se usan en humanos sanos de todas las edades, incluyendo neonatos y mujeres embarazadas, sin incidentes informados (por ejemplo Pons G y Rey E, *Pediatrics* 1999 104: 633; Coward W A et al., *Lancet* 1979 7: 13; Schwarcz H P, *Control. Clin. Trials* 1984 5(4 Supl): 573; Rodewald L E et al., *J. Pediatr.* 1989 114: 885; Butte N F et al. *Br. J. Nutr.* 1991 65: 3; MacLennan A H et al. *Am. J. Obstet Gynecol.* 1981 139: 948). Por lo tanto, está claro que cualquier deuterio liberado, por ejemplo, durante el metabolismo de compuestos de esta invención no posee ningún riesgo.

El porcentaje en peso de hidrógeno en un mamífero (aproximadamente el 9 %) y la abundancia natural de deuterio (aproximadamente el 0,015 %) indica que un humano de 70 kg normalmente contiene cerca de un gramo de deuterio. Adicionalmente, el reemplazo de hasta aproximadamente un 15 % de hidrógeno normal con deuterio se ha realizado y mantenido durante un período de días hasta semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Concentraciones más altas de deuterio, normalmente en exceso del 20 %, pueden ser tóxicas en animales. Sin embargo, el reemplazamiento agudo de tan alto como el 15 %-23 % del hidrógeno en fluidos de humanos con deuterio se descubrió que no produce toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. *Advanced Medical Publishing, Madison Wis.* pp. 125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

Aumentar la cantidad de deuterio presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento o enriquecimiento de deuterio. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente el 0,5, el 1, el 2, el 3, el 4, el 5, el 6, el 7, el 8, el 9, el 10, el 12, el 16, el 21, el 25, el 29, el 33, el 37, el 42, el 46, el 50, el 54, el 58, el 63, el 67, el 71, el 75, el 79, el 84, el 88, el 92, el 96, a aproximadamente el 100 % en moles.

Los hidrógenos presentes en un compuesto orgánico particular tienen diferentes capacidades para intercambiarse por deuterio. Ciertos átomos de hidrógeno son fácilmente intercambiables en condiciones fisiológicas y, si se reemplazan por átomos de deuterio, se espera que se intercambiarán fácilmente por protones después de la administración a un paciente. Ciertos átomos de hidrógeno pueden intercambiarse por átomos de deuterio por la acción de un ácido deuterado tal como D₂SO₄/D₂O. Alternativamente, los átomos de deuterio pueden incorporarse en diversas combinaciones durante la síntesis de compuestos de la invención. Ciertos átomos de hidrógeno no son fácilmente intercambiables por átomos de deuterio. Sin embargo, los átomos de deuterio en las posiciones remanentes pueden ser incorporados por el uso de materiales de partida o intermedios deuterados durante la construcción de compuestos de la invención.

Los compuestos deuterados o enriquecidos en deuterio de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos descritos en la literatura. Tales métodos pueden llevarse a cabo utilizando los reactivos y/o intermedios correspondientes deuterados y opcionalmente, otros que contengan isótopos para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento, o invocando protocolos sintéticos convencionales conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos a una estructura química. Los procedimientos relevantes y los intermedios se describen, por ejemplo en Lizondo, J et al., *Drugs Fut.* 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem.* 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett.* 5(7), 963 (2003); Publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de EE.UU. n.º 7538189; n.º 7534814; n.º 7531685; n.º 7528131; n.º 7521421; n.º 7514068; n.º 7511013; y Publicación de Solicitud de Patente de EE.UU. n.º 20090137457; n.º 20090131485; n.º 20090131363; n.º 20090118238; n.º 20090111840; n.º 20090105338; n.º 20090105307; n.º 20090105147; n.º 20090093422; n.º 20090088416; n.º 20090082471.

Los restos orgánicos mencionados en las definiciones anteriores de las variables son - como el término halógeno- términos colectivos para listas individuales de los miembros de grupo individuales. El prefijo C_n-C_m indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

Salvo que se indique de otro modo, el término "sustituido" significa que un radical se sustituye con 1, 2 o 3, especialmente 1, sustituyentes los cuales se seleccionan en particular del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, heterociclil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₄, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, alcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, COO-alquilo C₁-C₆, CONH₂, CONH-alquilo C₁-C₆, SO₂NH-alquilo C₁-C₆, CON-(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH₂, NH-alquilo C₁-C₆, N-(alquilo C₁-C₆)₂, NH-(alquil C₁-C₄-arilo C₆-C₁₂), NH-CO-alquilo C₁-C₆, NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂, O-arilo C₆-C₁₂, O-CH₂-arilo C₆-C₁₂, CONH-arilo C₆-C₁₂, SO₂NH-arilo C₆-C₁₂, CONH-heterociclilo C₃-C₁₂, SO₂NH-heterociclilo C₃-C₁₂, SO₂-arilo C₆-C₁₂, NH-SO₂-arilo C₆-C₁₂, NH-CO-arilo C₆-C₁₂, NH-SO₂-heterociclilo C₃-C₁₂, NH-

CO-heterociclilo C₃-C₁₂ y heterociclilo C₃-C₁₂, donde arilo y heterociclilo a su vez pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y haloalcoxi C₁-C₄.

5 El término halógeno denota en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor o cloro.

Alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo son metilo, alquilo C₂-C₄ tal como etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, 2-butilo, iso-butilo o terc-butilo. Alquilo C₁-C₂ es metilo o etilo, alquilo C₁-C₃ es adicionalmente n-propilo o isopropilo.

10 Alquilo C₁-C₆ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metilo, alquilo C₂-C₄ como se menciona en el presente documento y también pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquilo C₁-C₄ halogenado es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos halógenos idénticos o diferentes, tales como en halogenometilo, dihalogenometilo, trihalogenometilo, (R)-1-halogenoetilo, (S)-1-halogenoetilo, 2-halogenoetilo, 1,1-dihalogenoetilo, 2,2-dihalogenoetilo, 2,2,2-trihalogenoetilo, (R)-1-halogenopropilo, (S)-1-halogenopropilo, 2-halogenopropilo, 3-halogenopropilo, 1,1-dihalogenopropilo, 2,2-dihalogeno-propilo, 3,3-dihalogenopropilo, 3,3,3-trihalogenopropilo, (R)-2-halogeno-1-metiletilo, (S)-2-halogeno-1-metiletilo, (R)-2,2-dihalogeno-1-metiletilo, (S)-2,2-dihalogeno-1-metiletilo, (R)-1,2-dihalogeno-1-metiletilo, (S)-1,2-dihalogeno-1-metiletilo, (R)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletilo, 2-halogeno-1-(halogenometil)etilo, 1-(dihalogenometil)-2,2-dihalogenoetilo, (R)-1-halogenobutilo, (S)-1-halogenobutilo, 2-halogenobutilo, 3-halogenobutilo, 4-halogeno-butilo, 1,1-dihalogenobutilo, 2,2-dihalogenobutilo, 3,3-dihalogenobutilo, 4,4-dihalogenobutilo, 4,4,4-trihalogenobutilo, etc. Los ejemplos particulares incluyen los grupos alquilo C₁-C₄ fluorados como se definen, tales como trifluorometilo.

Aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por arilo C₆-C₁₂, tal como en bencilo.

35 Hidroxi-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, donde uno o dos átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o dos grupos hidroxilo, tal como en hidroximetilo, (R)-1-hidroxietilo, (S)-1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, (R)-1-hidroxi-propilo, (S)-1-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-propilo, 3-hidroxi-propilo, (R)-2-hidroxi-1-metiletilo, (S)-2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)etilo, (R)-1-hidroxi-butilo, (S)-1-hidroxi-butilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo.

Alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, donde uno o dos átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o dos grupos alcoxi que tienen de 1 a 6, preferentemente 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono, tal como en metoximetilo, (R)-1-metoxietilo, (S)-1-metoxietilo, 2-metoxietilo, (R)-1-metoxipropilo, (S)-1-metoxipropilo, 2-metoxipropilo, 3-metoxipropilo, (R)-2-metoxi-1-metiletilo, (S)-2-metoxi-1-metiletilo, 2-metoxi-1-(metoximetil)etilo, (R)-1-metoxibutilo, (S)-1-metoxibutilo, 2-metoxibutilo, 3-metoxibutilo, 4-metoxibutilo, etoximetilo, (R)-1-etoxietilo, (S)-1-etoxietilo, 2-etoxietilo, (R)-1-etoxipropilo, (S)-1-etoxipropilo, 2-etoxipropilo, 3-etoxipropilo, (R)-2-etoxi-1-metiletilo, (S)-2-etoxi-1-metiletilo, 2-etoxi-1-(etoximetil)etilo, (R)-1-etoxibutilo, (S)-1-etoxibutilo, 2-etoxibutilo, 3-etoxibutilo, 4-etoxibutilo.

Amino-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo amino, tal como en aminometilo, 2-aminoetilo.

Alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilamino C₁-C₆, en particular por un grupo alquilamino C₁-C₄, tal como en metilaminometilo, etilaminometilo, n-propilaminometilo, iso-propilaminometilo, n-butilaminometilo, 2-butilaminometilo, iso-butilamino-metilo o terc-butilaminometilo.

65 Di-Alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo di-alquilamino C₁-C₆, en

particular por un grupo di-alquilamino C₁-C₄, tal como en dimetilaminometilo.

5 Alquilcarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilcarbonilamino C₁-C₆, en particular por un grupo alquilcarbonilamino C₁-C₄, tal como en metilcarbonilaminometilo, etilcarbonilaminometilo, n-propilcarbonilaminometilo, iso-propilcarbonilaminometilo, n-butilcarbonilamino-metilo, 2-butilcarbonilaminometilo, iso-butilcarbonilaminometilo o terc-butilcarbonilaminometilo.

10 Alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilaminocarbonilamino C₁-C₆, en particular por un grupo alquilaminocarbonilamino C₁-C₄, tal como en metilaminocarbonilaminometilo, etilaminocarbonilaminometilo, n-propilaminocarbonilaminometilo, iso-propilaminocarbonilaminometilo, n-butilaminocarbonilamino-metilo, 2-butilaminocarbonilaminometilo, iso-butilaminocarbonilaminometilo o terc-butilaminocarbonilaminometilo.

20 Di-alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo di-alquilaminocarbonilamino C₁-C₆, en particular por un grupo di-alquilaminocarbonilamino C₁-C₄, tal como en dimetilaminocarbonilaminometilo, dimetilaminocarbonilaminoetilo, dimetilaminocarbonilamino-n-propilo.

25 Alquilsulfonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₆, en particular por un grupo alquilsulfonilamino C₁-C₄, tal como en metilsulfonilaminometilo, etilsulfonilaminometilo, n-propilsulfonilaminometilo, iso-propilsulfonilaminometilo, n-butilsulfonilamino-metilo, 2-butilsulfonilaminometilo, iso-butilsulfonilaminometilo o terc-butilsulfonilaminometilo.

30 (Aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆)amino, en particular un grupo (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₂)amino, tal como en bencilaminometilo.

35 Heterociclil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente 1 o 2 átomos de carbono, en particular 1 o dos átomos de carbono, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por heterociclilo C₃-C₁₂, tal como en N-pirrolidinilmetilo, N-piperidinilmetilo, N-morfolinilmetilo.

40 Cicloalquilo C₃-C₁₂ es un radical cicloalifático que tiene de 3 a 12 átomos de carbono. En particular, de 3 a 6 átomos de carbono forman la estructura cíclica, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. La estructura cíclica puede no estar sustituida o puede llevar 1, 2, 3 o 4 radicales alquilo C₁-C₄, preferentemente uno o más radicales metilo.

45 Carbonilo es >C=O.

50 Alquilcarbonilo C₁-C₆ es un radical de fórmula R-C(O)-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen acetilo, propionilo, n-butililo, 2-metilpropionilo, pivaloilo.

55 Alquilcarbonilo C₁-C₆ halogenado es alquilcarbonilo C₁-C₆ como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes. Los ejemplos incluyen fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo. Los ejemplos adicionales son 1,1,1-trifluoroet-2-ilcarbonilo, 1,1,1-trifluoroprop-3-ilcarbonilo.

60 Arilcarbonilo C-C₁₂ es un radical de fórmula R-C(O)-, donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen benzoílo.

Alcoxycarbonilo C₁-C₆ es un radical de fórmula R-O-C(O)-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoxycarbonilo y terc-butiloxycarbonilo.

65 Alcoxycarbonilo C₁-C₆ halogenado es un alcoxycarbonilo C₁-C₆ como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número

correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.

Ariloxicarbonilo C_6-C_{12} es un radical de fórmula $R-O-C(O)-$, donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen fenoxicarbonilo.

5 Ciano es $-C\equiv N$.

Aminocarbonilo es $NH_2C(O)-$.

10 Alquilaminocarbonilo C_1-C_6 es un radical de fórmula $R-NH-C(O)-$, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilaminocarbonilo.

15 (Alquil C_1-C_4 halogenado)aminocarbonilo es un alquilaminocarbonilo C_1-C_4 como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos halógenos idénticos o diferentes.

20 Arilaminocarbonilo C_6-C_{12} es un radical de fórmula $R-NH-C(O)-$, donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen fenilaminocarbonilo.

25 Alquenilo C_2-C_6 es un radical hidrocarburo monoinsaturado que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alilo (2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. Alquenilo C_3-C_5 es, en particular, alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo o 2-etilprop-2-en-1-ilo.

Alquinilo C_2-C_6 es un radical hidrocarburo saturado individualmente que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, 2-propin-1-ilo, 1-propin-1-ilo, 2-propin-2-ilo y similares. Alquinilo C_3-C_5 es, en particular, 2-propin-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo.

30 Alquileo C_1-C_4 es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno y etileno. Un ejemplo adicional es propileno.

Alquenileno C_2-C_4 es un grupo alquenileno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

35 Alquinileno C_2-C_4 es un grupo alquinileno de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen propinileno.

Arilo C_6-C_{12} es un radical cíclico aromático de 6 a 12 miembros, en particular de 6 a 10 miembros. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo.

40 Arileno C_3-C_{12} es un diradical arilo. Los ejemplos incluyen fen-1,4-ileno y fen-1,3-ileno.

Hidroxi es $-OH$.

45 Alcoxi C_1-C_6 es un radical de fórmula $R-O-$, donde R es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, 2-butoxi, iso-butoxi (2-metilpropoxi), *terc*-butoxi pentiloxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexiloxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 1-metilpentiloxi, 2-metilpentiloxi, 3-metilpentiloxi, 4-metilpentiloxi, 1,1-dimetilbutiloxi, 1,2-dimetilbutiloxi, 1,3-dimetilbutiloxi, 2,2-dimetilbutiloxi, 2,3-dimetilbutiloxi, 3,3-dimetilbutiloxi, 1-etilbutiloxi, 2-etilbutiloxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi.

55 Alcoxi C_1-C_6 halogenado es un grupo alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4, en particular 1 o 2 átomos de carbono, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes, tal como en halogenometoxi, dihalogenometoxi, trihalogenometoxi, (R)-1-halogenoetoxi, (S)-1-halogenoetoxi, 2-halogenoetoxi, 1,1-dihalogenoetoxi, 2,2-dihalogeno-etoxi, 2,2,2-trihalogenoetoxi, (R)-1-halogenopropoxi, (S)-1-halogenopropoxi, 2-halogenopropoxi, 3-halogenopropoxi, 1,1-dihalogenopropoxi, 2,2-dihalogeno-propoxi, 3,3-dihalogenopropoxi, 3,3,3-trihalogenopropoxi, (R)-2-halogeno-1-metiletoxi, (S)-2-halogeno-1-metiletoxi, (R)-2,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (S)-2,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (R)-1,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (S)-1,2-dihalogeno-1-metiletoxi, (R)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletoxi, (S)-2,2,2-tri-halogeno-1-metiletoxi, 2-halogeno-1-(halogenometil)etoxi, 1-(dihalogeno-metil)-2,2-dihalogenoetoxi, (R)-1-halogenobutoxi, (S)-1-halogenobutoxi, 2-halogenobutoxi, 3-halogenobutoxi, 4-halogenobutoxi, 1,1-dihalogenobutoxi, 2,2-dihalogenobutoxi, 3,3-dihalogenobutoxi, 4,4-dihalogenobutoxi, 4,4,4-trihalogenobutoxi, etc. Los ejemplos particulares incluyen los grupos alcoxi C_1-C_4 fluorados como se definen, tales como trifluorometoxi.

65

Hidroxiclcoxi C₁-C₆ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde uno o dos átomos de hidrógeno se reemplazan por hidróxi. Los ejemplos incluyen 2-hidroxiétoxi, 3-hidroxiopropóxi, 2-hidroxiopropóxi, 1-metil-2-hidroxiétoxi y similares.

5 Alcóxi C₁-C₆-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde uno o dos átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o dos radicales alcóxi que tienen de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoximetóxi, 2-metoxiétoxi, 1-metoxiétoxi, 3-metoxiopropóxi, 2-metoxiopropóxi, 1-metil-1-metoxiétoxi, etoximetóxi, 2-etoxiétoxi, 1-etoxiétoxi, 3-etoxiopropóxi, 2-etoxiopropóxi, 1-metil-1-etoxiétoxi y similares.

15 Amino-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo amino. Los ejemplos incluyen 2-aminoétoxi.

20 Alquilamino C₁-C₆-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilamino que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilaminometóxi, etilaminometóxi, n-propilaminometóxi, iso-propilaminometóxi, n-butilaminometóxi, 2-butilaminometóxi, iso-butilaminometóxi, *terc*-butilaminometóxi, 2-(metilamino)étoxi, 2-(etilamino)étoxi, 2-(n-propilamino)étoxi, 2-(iso-propilamino)-étoxi, 2-(n-butilamino)étoxi, 2-(2-butilamino)étoxi, 2-(iso-butilamino)étoxi, 2-(*terc*-butilamino)étoxi.

25 Di-alcuilamino C₁-C₆-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo dialquilamino que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen dimetilaminometóxi, dietilaminometóxi, N-metil-N-etilamino)étoxi, 2-(dimetilamino)étoxi, 2-(dietilamino)étoxi, 2-(N-metil-N-etilamino)étoxi.

30 Alquilcarbonilamino C₁-C₆-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilcarbonilamino donde el grupo alquilo tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilcarbonilaminometóxi, etilcarbonilaminometóxi, n-propilcarbonilaminometóxi, iso-propilcarbonilaminometóxi, n-butilcarbonilaminometóxi, 2-butilcarbonilaminometóxi, iso-butilcarbonilaminometóxi, *terc*-butilcarbonilaminometóxi, 2-(metilcarbonilamino)étoxi, 2-(etilcarbonilamino)étoxi, 2-(n-propilcarbonilamino)étoxi, 2-(iso-propilcarbonilamino)étoxi, 2-(n-butilcarbonilamino)étoxi, 2-(2-butilcarbonilamino)étoxi, 2-(iso-butilcarbonilamino)étoxi, 2-(*terc*-butilcarbonilamino)étoxi.

40 Arilcarbonilamino C₆-C₁₂-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo arilcarbonilamino C₆-C₁₂ como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen 2-(benzoilamino)étoxi.

45 Alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alcoxycarbonilamino donde el grupo alcóxi tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metoxicarbonilaminometóxi, etoxicarbonilaminometóxi, n-propoxicarbonilaminometóxi, iso-propoxicarbonilaminometóxi, n-butoxicarbonilaminometóxi, 2-butoxicarbonilaminometóxi, iso-butoxicarbonilaminometóxi, *terc*-butoxicarbonilaminometóxi, 2-(metoxicarbonilamino)étoxi, 2-(etoxicarbonilamino)étoxi, 2-(n-propoxicarbonilamino)étoxi, 2-(isopropoxicarbonilamino)étoxi, 2-(n-butoxicarbonilamino)étoxi, 2-(2-butoxicarbonilamino)étoxi, 2-(iso-butoxicarbonilamino)étoxi, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)étoxi.

55 Alqueniloxi C₂-C₆ es un radical de fórmula R-O-, donde R es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6, en particular de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen viniloxi, aliloxi (2-propen-1-iloxi), 1-propen-1-iloxi, 2-propen-2-iloxi, metaliloxi (2-metilprop-2-en-1-iloxi) y similares. Alqueniloxi C₃-C₅ es, en particular, aliloxi, 1-metilprop-2-en-1-iloxi, 2-buten-1-iloxi, 3-buten-1-iloxi, metaliloxi, 2-penten-1-iloxi, 3-penten-1-iloxi, 4-penten-1-iloxi, 1-metilbut-2-en-1-iloxi o 2-etilprop-2-en-1-iloxi.

60 Aril C₆-C₁₂-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo arilo C₆-C₁₂ como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen benciloxi.

65 Alquilsulfonilamino C₁-C₆-alcóxi C₁-C₄ es un radical alcóxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen 2-(metilsulfonilamino)étoxi, 2-(etilsulfonilamino)étoxi, 2-[(2-

metilpropil)sulfonilamino]etoxi.

(Alquil C₁-C₆ halogenado)sulfonilamino-alcoxi C₁-C₄ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo alquilsulfonilamino que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde el grupo alquilo está halogenado. Los ejemplos incluyen 2-(trifluorometilsulfonilamino)etoxi.

Ariilsulfonilamino C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo ariilsulfonilamino C₆-C₁₂ como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen 2-(fenilsulfonilamino)etoxi, 2-(naftilsulfonilamino)etoxi.

(Aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆)sulfonilamino-alcoxi C₁-C₄ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆)sulfonilamino, preferentemente por un grupo (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₂)sulfonilamino. Los ejemplos incluyen 2-(bencilsulfonilamino)etoxi.

Heterocicliisulfonilamino C₃-C₁₂-alcoxi C₁-C₄ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo heterocicliisulfonilamino C₃-C₁₂ como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen 2-(piridin-3-il-sulfonilamino)etoxi.

Heterocicliil C₃-C₁₂-alcoxi C₁-C₄ es un radical alcoxi que tiene de 1 a 4, preferentemente 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento, donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo heterocicliilo C₃-C₁₂ como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen 2-(N-pirrolidinil)etoxi, 2-(N-morfolinil)etoxi y 2-(N-imidazolil)etoxi.

Alquilendioxi C₁-C₂ es un radical de fórmula -O-R-O-, donde R es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 o 2 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilendioxi.

Ariloxi C₆-C₁₂ es un radical de fórmula R-O-, donde R es un grupo arilo que tiene de 6 a 12, en particular 6 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen fenoxi.

Heterociclioxi C₃-C₁₂ es un radical de fórmula R-O-, donde R es un grupo heterocicliilo C₃-C₁₂ que tiene de 3 a 12, en particular de 3 a 7 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen piridin-2-iloxi.

Alquiltio C₁-C₆ es un radical de fórmula R-S-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio, 1-metilbutiltio, 2-metilbutiltio, 3-metilbutiltio, 2,2-dimetilpropiltio, 1-etilpropiltio, hexiltio, 1,1-dimetilpropiltio, 1,2-dimetilpropiltio, 1-metilpentiltio, 2-metilpentiltio, 3-metilpentiltio, 4-metilpentiltio, 1,1-dimetilbutiltio, 1,2-dimetilbutiltio, 1,3-dimetilbutiltio, 2,2-dimetilbutiltio, 2,3-dimetilbutiltio, 3,3-dimetilbutiltio, 1-etilbutiltio, 2-etilbutiltio, 1,1,2-trimetilpropiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo.

Alquiltio C₁-C₆ halogenado es un radical de fórmula R-S-, donde R es un radical alquilo halogenado que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen halogenometiltio, dihalogenometiltio, trihalogenometiltio, (R)-1-halogenoetiltio, (S)-1-halogenoetiltio, 2-halogenoetiltio, 1,1-dihalogenoetiltio, 2,2-dihalogenoetiltio, 2,2,2-trihalogeno-etiltio, (R)-1-halogenopropiltio, (S)-1-halogenopropiltio, 2-halogeno-propiltio, 3-halogenopropiltio, 1,1-dihalogenopropiltio, 2,2-dihalogeno-propiltio, 3,3-dihalogenopropiltio, 3,3,3-trihalogenopropiltio, (R)-2-halogeno-1-metiletiltio, (S)-2-halogeno-1-metiletiltio, (R)-2,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (S)-2,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (R)-1,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (S)-1,2-dihalogeno-1-metiletiltio, (R)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletiltio, (S)-2,2,2-trihalogeno-1-metiletiltio, 2-halogeno-1-(halogenometil)etiltio, 1-(dihalogeno-metil)-2,2-dihalogenoetiltio, (R)-1-halogenobutiltio, (S)-1-halogenobutiltio, 2-halogenobutiltio, 3-halogenobutiltio, 4-halogenobutiltio, 1,1-dihalogeno-butiltio, 2,2-dihalogenobutiltio, 3,3-dihalogenobutiltio, 4,4-dihalogeno-butiltio, 4,4,4-trihalogenobutiltio, etc. Los ejemplos particulares incluyen los grupos alquiltio C₁-C₄ fluorados como se definen, tal como trifluorometiltio.

Alquilsulfonilo C₁-C₆ es un radical de fórmula R-S(O)-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo.

- Alquilsulfonilo C_1-C_6 es un radical de fórmula $R-S(O)_2^-$, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo.
- (Alquil C_1-C_6 halogenado)sulfonilo es un alquilsulfonilo C_1-C_6 como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos halógenos idénticos o diferentes.
- Ariilsulfonilo C_6-C_{12} es un radical de fórmula $R-S(O)_2^-$, donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen fenilsulfonilo.
- (Aril C_6-C_{12} -alquil C_1-C_4)sulfonilo es un radical de fórmula $R-S(O)_2^-$ donde R es un radical aril C_6-C_{12} -alquilo C_1-C_4 , en particular un radical aril C_6-C_{12} -alquilo C_1-C_2 como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen bencilsulfonilo.
- Heterocicliilsulfonilo C_3-C_{12} es un radical de fórmula $R-S(O)_2^-$, donde R es heterocicliilo C_3-C_{12} como se define en el presente documento.
- Aminosulfonilo es $NH_2-S(O)_2^-$.
- Alquilaminosulfonilo C_1-C_6 es un radical de fórmula $R-NH-S(O)_2^-$ donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, iso-propilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, 2-butilaminosulfonilo, iso-butilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo.
- Di-alquilaminosulfonilo C_1-C_6 es un radical de fórmula $RR'N-S(O)_2^-$ donde R y R' son independientemente el uno del otro un radical alquilo que tiene de 1 a 6, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, N-metil-N-etilaminosulfonilo.
- Arilaminosulfonilo C_6-C_{12} es un radical de fórmula $R-NH-S(O)_2^-$ donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12, preferentemente 6 átomos de carbono como se define en el presente documento.
- Amino es NH_2 .
- Alquilamino C_1-C_6 es un radical de fórmula $R-NH-$ donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, n-butilamino, 2-butilamino, iso-butilamino, terc-butilamino.
- (Alquil C_1-C_6 halogenado)amino es un alquilamino C_1-C_6 como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- Di-alquilamino C_1-C_6 es un radical de fórmula $RR'N-$ donde R y R' son independientemente el uno del otro un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino.
- Di-(alquil C_1-C_6 halogenado)amino es un di-alquilamino C_1-C_6 como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- Alquilcarbonilamino C_1-C_6 es un radical de fórmula $R-C(O)-NH-$, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen acetamido (metilcarbonilamino), propionamido, n-butiramido, 2-metilpropionamido (isopropilcarbonilamino), 2,2-dimetilpropionamido y similares.
- (Alquil C_1-C_6 halogenado)carbonilamino es un alquilcarbonilamino C_1-C_6 como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.
- Arilcarbonilamino C_6-C_{12} es un radical de fórmula $R-C(O)-NH-$, donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen fenilcarbonilamino.

Alquenilamino C₂-C₆ es un radical de fórmula R-NH-, donde R es un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6, en particular 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen vinilamino, alilamino (2-propen-1-ilamino), 1-propen-1-ilamino, 2-propen-2-ilamino, metalilamino (2-metilprop-2-en-1-ilamino) y similares. Alquenilamino de 3 a 5 átomos de carbono es, en particular, alilamino, 1-metilprop-2-en-1-ilamino, 2-buten-1-ilamino, 3-buten-1-ilamino, metalilamino, 2-penten-1-ilamino, 3-penten-1-ilamino, 4-penten-1-ilamino, 1-metilbut-2-en-1-ilamino o 2-etilprop-2-en-1-ilamino.

Alquilsulfonilamino C₁-C₆ es un radical de fórmula R-S(O)₂-NH-, donde R es un radical alquilo que tiene de 1 a 6, en particular de 1 a 4 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, iso-propilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, 2-butilsulfonilamino, iso-butilsulfonilamino, terc-butilsulfonilamino.

(Alquil C₁-C₆ halogenado)sulfonilamino es un alquilsulfonilamino C₁-C₆ como se define en el presente documento, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por 1, 2, 3, 4 o un número correspondiente de átomos de halógeno idénticos o diferentes.

Arlsulfonilamino C₆-C₁₂ es un radical de fórmula R-S(O)₂-NH-, donde R es un radical arilo que tiene de 6 a 12 átomos de carbono como se define en el presente documento. Los ejemplos incluyen fenilsulfonilamino.

Nitro es -NO₂.

Heterociclilo C₃-C₁₂ es un radical heterocíclico de 3 a 12 miembros que incluye un radical heterocíclico, el cual generalmente tiene 3, 4, 5, 6, o 7 átomos que forman el anillo (miembros del anillo), un radical heterocíclico no aromático insaturado, el cual generalmente tiene 5, 6 o 7 átomos que forman el anillo y un radical heteroaromático (hetarilo), el cual generalmente tiene 5, 6 o 7 átomos que forman el anillo. Los radicales heterocíclicos pueden unirse por medio de un átomo de carbono (unido por C) o un átomo de nitrógeno (unido por N). Los radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro del anillo y opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales como miembros del anillo, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí de O, S y N. Igualmente los radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 heteroátomo como miembro del anillo, el cual se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno adicionales como miembros del anillo.

Los ejemplos de heterociclilo C₃-C₁₂ incluyen:

anillos saturados de 3 o 4 miembros unidos por C o N, tales como 2-oxiraniilo, 2-oxetaniilo, 3-oxetaniilo, 2-aziridinilo, 3-tietaniilo, 1-azetidiniilo, 2-azetidiniilo, 3-azetidiniilo;

anillos saturados de 5 miembros unidos por C, tales como tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidro-tien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidro-pirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxa-tiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidro-isotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxa-tiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo;

anillos saturados de 6 miembros unidos por C, tales como tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-di-tian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo;

anillos saturados de 5 miembros unidos por N, tales como tetrahidropirrol-1-ilo (pirrolidin-1-ilo), tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo;

anillos saturados de 6 miembros unidos por N, tales como piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo (piperazin-1-ilo), hexahidro-piridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo (morfolin-1-ilo), tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo;

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos por C, tales como 2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-di-hidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidro-tien-2-

ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidro-isoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidro-isoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidro-isotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-oxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidro-oxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidro-oxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-2-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-4-ilo, 2,3-dihidro-tiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo;

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos por C, tales como 2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-piran-5-ilo, 4H-piran-6-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidro-piridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidro-piridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidro-piridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidro-piridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidro-piridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidro-piridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidro-piridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo;

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos por N, tales como 2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo;

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos por N, tales como 1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidro-piridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidro-pirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo;

anillos heteroaromáticos de 5 miembros unidos por C, tales como 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo;

anillos heteroaromáticos de 6 miembros unidos por C, tales como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo (4-piridilo), piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo;

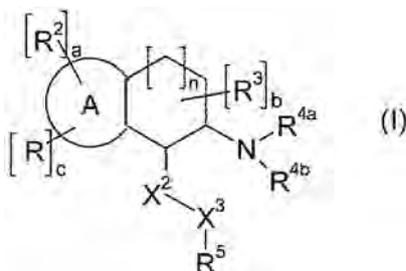
Anillos heteroaromáticos de 5 miembros unidos por N, tales como pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

Heterociclilo también incluye heterociclos bicíclicos, los cuales comprenden uno de los anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros descritos y un carbociclo anillado, saturado o insaturado o aromático adicional, tal como un anillo benceno, ciclohexano, ciclohexeno o ciclohexadieno, o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros anillado adicional, siendo este anillo heterocíclico saturado o insaturado o aromático. Estos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y bencimidazolilo. Los ejemplos de compuestos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que comprenden un anillo cicloalquileno anillado incluyen dihidroindolilo, dihidroindolizínilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

Heteroarileno C₃-C₁₂ es un dirradical heteroarilo. Los ejemplos incluyen pirid-2,5-ileno y pirid-2,4-ileno.

Con respecto a la capacidad de los compuestos de inhibir el transportador 1 de glicina, las variables A, R, R¹, W, A¹, Q, Y, A², X¹, R², R³, R⁴, X², X³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, n preferentemente tienen los siguientes significados que, cuando se toman solos o en combinación, representan realizaciones particulares de los derivados aminotetralina de fórmula (I), (II) o cualquier otra fórmula desvelada en el presente documento.

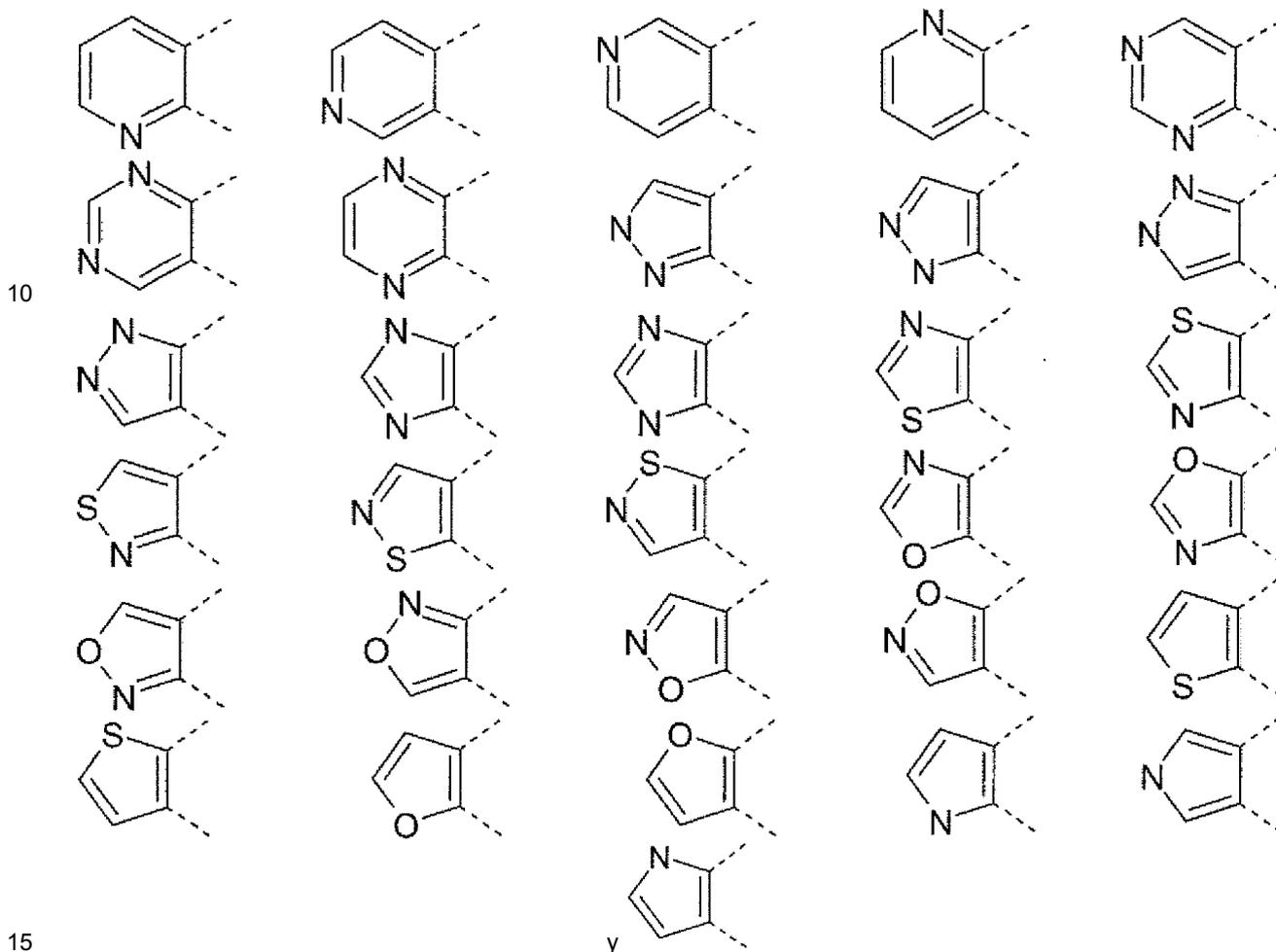
En dicha fórmula (I) o (II), puede haber uno o más de un sustituyente R, R² y/o R³. Más particularmente, puede haber hasta 3 sustituyentes R² y hasta 6 sustituyentes R³. Preferentemente hay un sustituyente R y 1, 2 o 3 sustituyentes R². La fórmula (I) puede por lo tanto ilustrarse como sigue:



donde a es 1, 2 o 3, b es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y c es 1. Si hay más de un radical R², estos pueden ser radicales iguales o diferentes. Si hay más de un radical R³, estos pueden ser radicales iguales o diferentes.

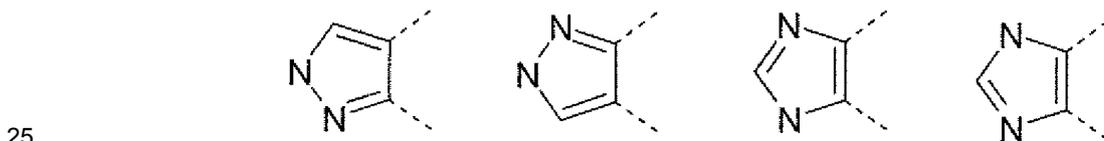
A es un anillo de 5 o 6 miembros, como se define en el presente documento, que incluye dos átomos de carbono del resto ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano al que A está fusionado. A puede ser un anillo homocíclico o heterocíclico. De acuerdo con una realización particular, A es un anillo benceno. Como anillo heterocíclico, A incluye

1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí de N, S y O. Los anillos heterocíclicos preferidos comprenden 1 átomo de nitrógeno como átomo miembro del anillo y opcionalmente 1 heteroátomo adicional como miembro del anillo, que se seleccionan, independientemente entre sí de O, S y N. Igualmente los radicales heterocíclicos preferidos comprenden 1 heteroátomo como átomo miembro del anillo, el cual se selecciona de O, S y N, y opcionalmente 1 átomo de nitrógeno adicional como átomo miembro del anillo. De acuerdo con una realización particular, A es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros:



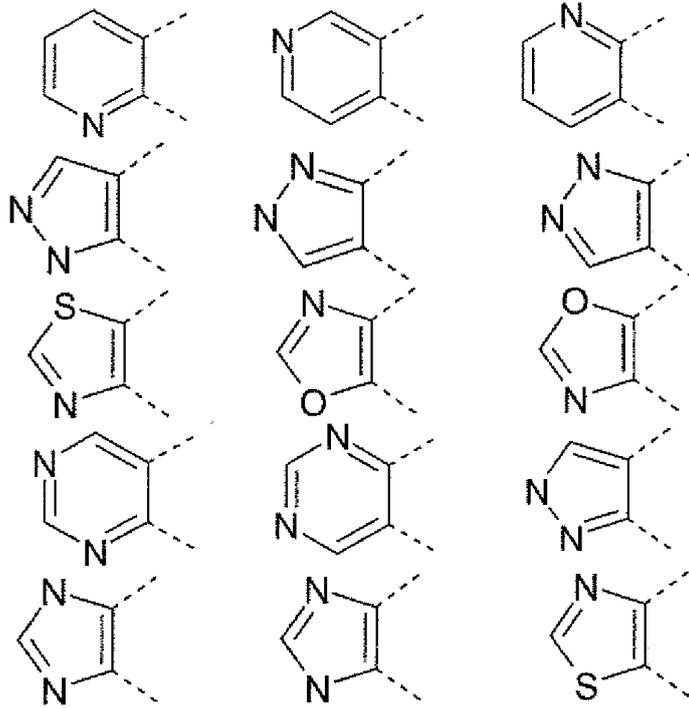
En dichas fórmulas, los átomos de hidrógeno no se representan. Esto pretende ilustrar que la valencia libre de un átomo de carbono o de nitrógeno puede unirse bien a un átomo de hidrógeno, a R o bien a R². En consecuencia, R y R² pueden unirse por C o N en cualquier posición del anillo A.

El experto en la materia apreciará que algunos de los anillos representados anteriormente pueden representarse con una estructura diferente, por ejemplo teniendo los átomos de hidrógeno otras posiciones que las que se muestran anteriormente, por ejemplo como se da en las siguientes estructuras:



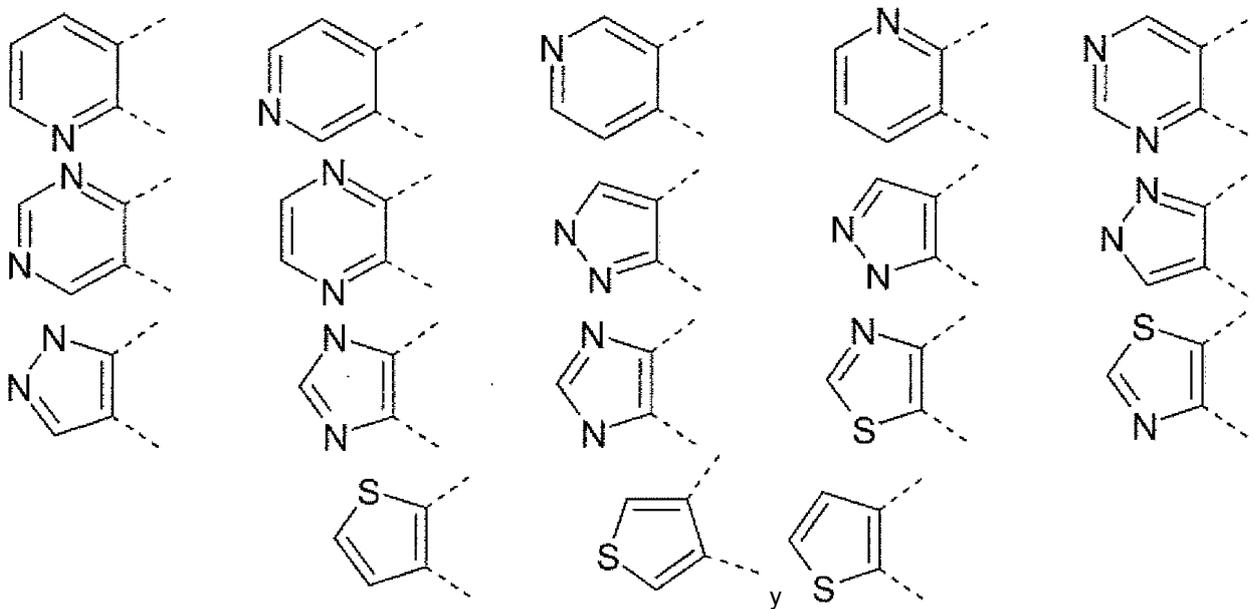
Preferentemente, A es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros:

5

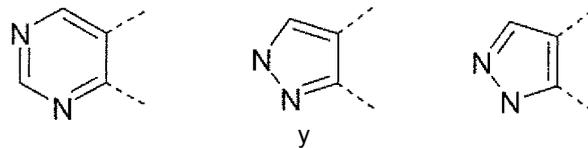


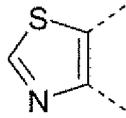
De acuerdo con una realización particular adicional, A es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros:

10

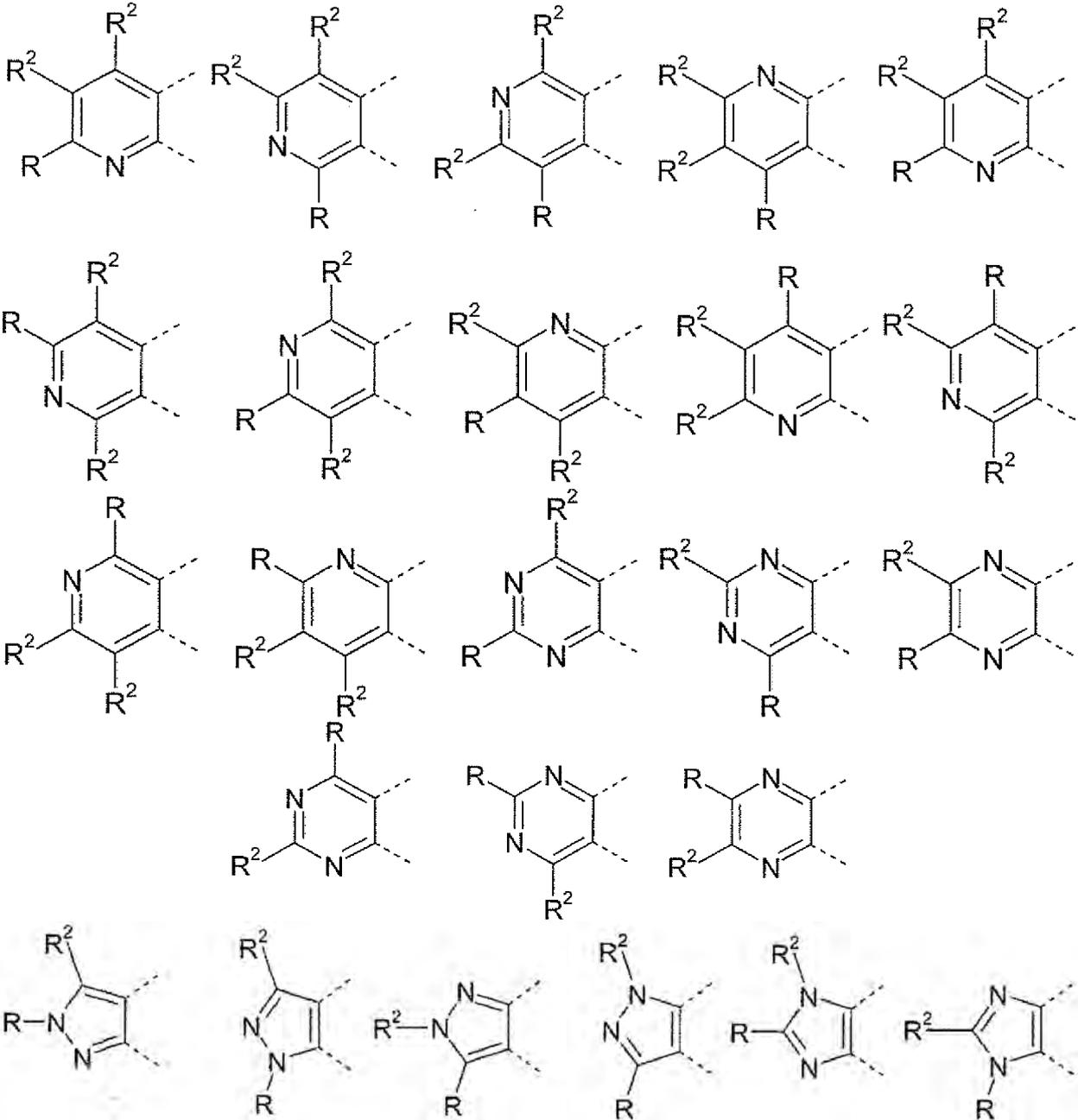


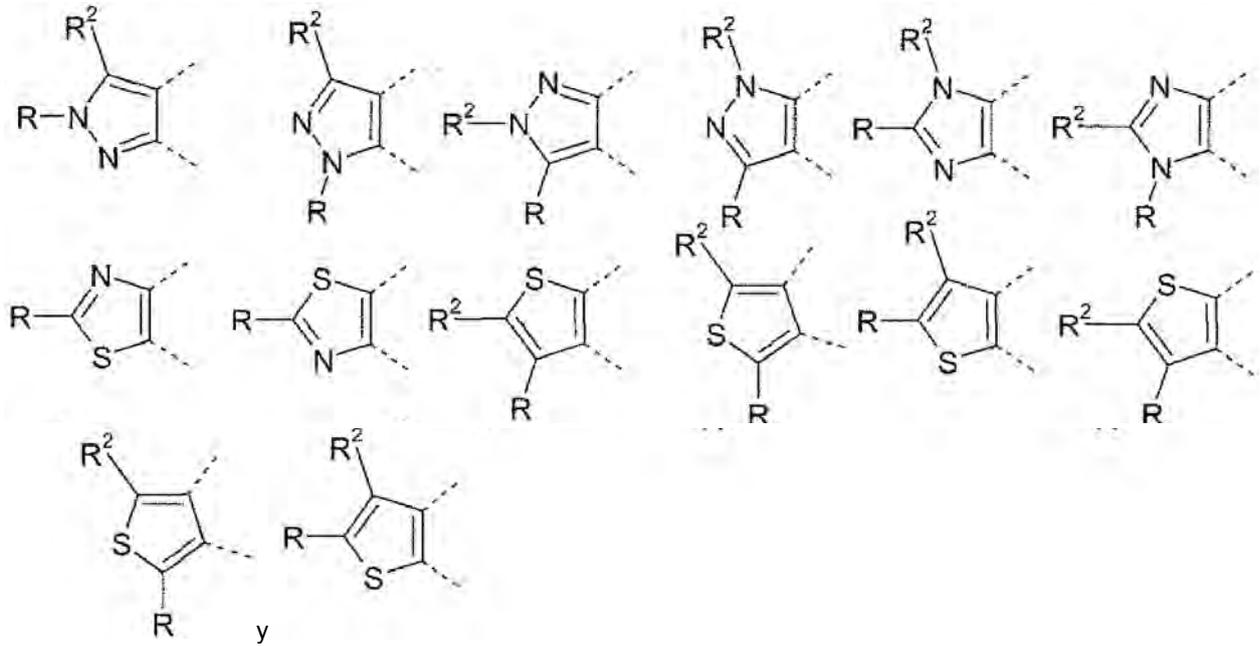
15 De acuerdo con una realización preferida, A es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros:





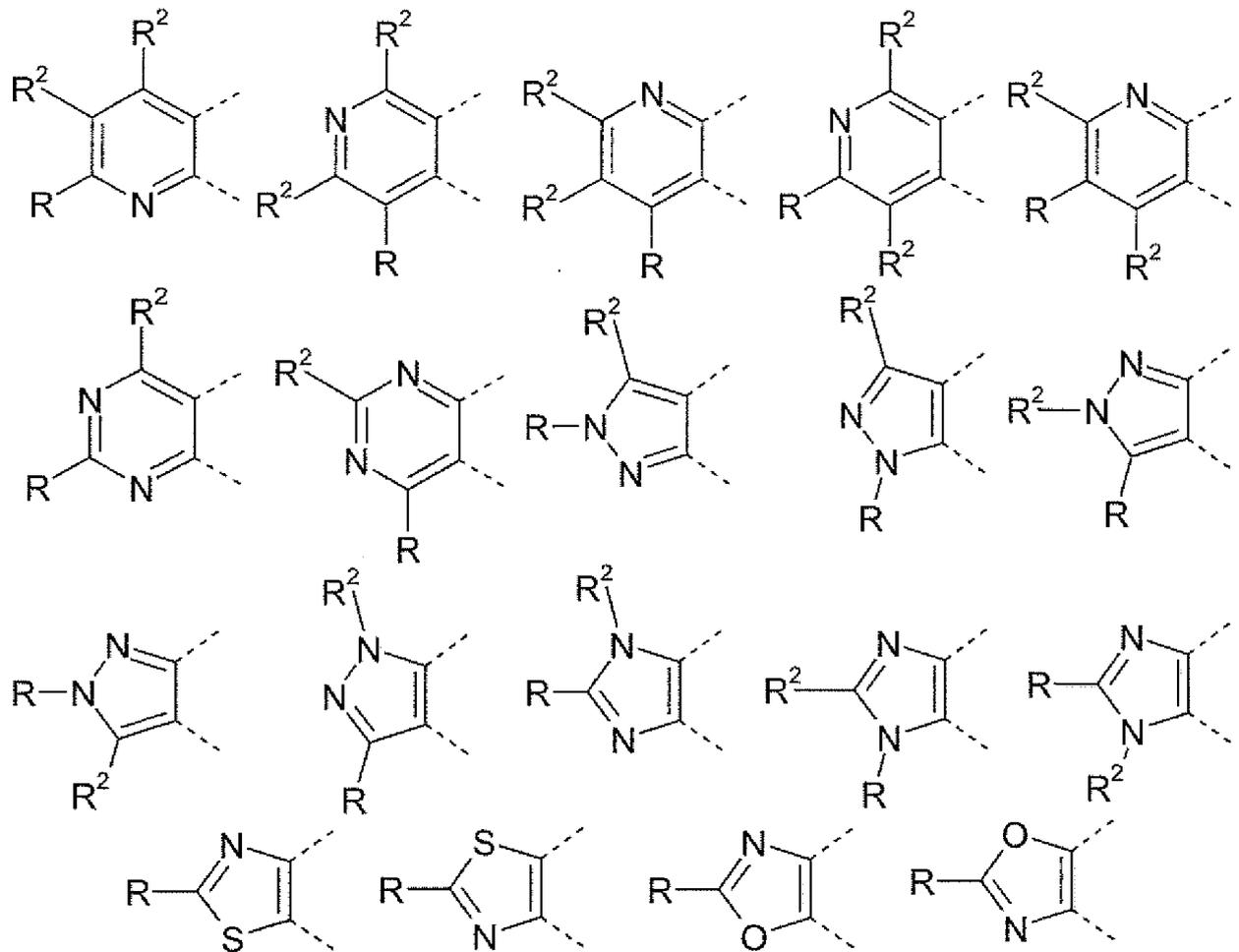
Se prefieren los compuestos heterocíclicos con las siguientes estructuras parciales:





Se prefieren particularmente los compuestos heterocíclicos que tienen las siguientes estructuras parciales:

5



10 En dichas fórmulas, R y R² son como se define en el presente documento. Si hay más de un radical R², estos pueden ser radicales iguales o diferentes.

De acuerdo con una realización particular adicional, las estructuras parciales representadas anteriormente se fusionan con un resto ciclohexano (es decir, n es 1). Lo mismo se aplica para las realizaciones preferidas y particulares adicionales desveladas para el anillo A.

- 5 R es R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹-, y A, R¹, W, A¹, Q, Y, A², X¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵ son como se define en el presente documento.

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o sec-butilo, siendo n-butilo o n-pentilo un ejemplo adicional), cicloalquil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, siendo ciclopropilmetilo un ejemplo adicional), alquilo C₁-C₆ halogenado (por ejemplo 3-fluoroprop-1-ilo, 3-cloroprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo), hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, etoxietilo), aminoalquilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquiloxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, di-alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆ opcionalmente sustituido)amino-alquilo C₁-C₄, aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterocicliil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ (por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo), alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ halogenado, ariloxycarbonilo C₆-C₁₂, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₄ halogenado)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo C₆-C₁₂, alquenilo C₆-C₁₂ (por ejemplo prop-1,2-en-1-ilo), alquinilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, siendo 2-metilfenilo un ejemplo adicional), hidroxil, alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo terc-butiloxil), alcoxi C₁-C₆ halogenado, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, aminoalcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, arilcarbonilamino C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, alcoxycarbonilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, aril C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₆ halogenado)sulfonilaminoalcoxi C₁-C₄, arilsulfonilamino C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆)sulfonilaminoalcoxi C₁-C₄, heterocicliilsulfonilamino C₃-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, heterocicliil C₃-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, ariloxil C₆-C₁₂, heterocicliiloxil C₃-C₁₂, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ halogenado, alquilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)amino, dialquilamino C₁-C₆ (por ejemplo dimetilamino), di-(alquil C₁-C₄ halogenado)amino, alquilcarbonilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)carbonilamino, arilcarbonilamino C₆-C₁₂, alquilsulfonilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)sulfonilamino, arilsulfonilamino C₆-C₁₂ o heterocicliilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo, 2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1-etil-1,2-diazol-4-ilo, 1-difluormetil-1,2-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo o 3-pirrolidinilo, siendo 1-metil-pirrol-3-ilo, 2-piridilo, 1-metil-1,2-diazol-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1,2-diazol-4-ilo, 1, 2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo o 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo un ejemplo adicional). Adicionalmente, R¹ también puede ser tri-(alquil C₁-C₄)-sililalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, trimetilsililalquilo).

Preferentemente, R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o sec-butilo, siendo n-butilo o n-pentilo un ejemplo adicional), cicloalquil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, siendo ciclopropilmetilo un ejemplo adicional), alquil C₁-C₆ halogenado (por ejemplo 3-fluoroprop-1-ilo, 3-cloroprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo), alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, etoxietilo), aminoalquilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, di-alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquiloxycarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₂ (por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo), alquenilo C₂-C₆ (por ejemplo prop-1,2-en-1-ilo), arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo), hidroxil, alquilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)amino, dialquilamino C₁-C₆ o heterocicliilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo, 2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1-etil-1,2-diazol-4-ilo, 1-difluormetil-1,2-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo o 3-pirrolidinilo). Se prefiere además si R¹ es tri-(alquil C₁-C₄)-sililalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, trimetilsililalquilo).

En particular, R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o sec-butilo, siendo n-butilo o n-pentilo un ejemplo adicional), cicloalquil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, siendo ciclopropilmetilo un ejemplo adicional), alquil C₁-C₆ halogenado (por ejemplo 3-fluoroprop-1-ilo, 3-cloroprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo), cicloalquilo C₃-C₁₂ (por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo), alquenilo C₂-C₆ (por ejemplo prop-1,2-en-1-ilo), arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo) o heterocicliilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo, 2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1-etil-1,2-diazol-4-ilo, 1-difluormetil-1,2-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo o 3-pirrolidinilo). En particular, R¹ también puede ser tri-(alquil C₁-C₄)-sililalquilo C₁-C₄ (por ejemplo, trimetilsililalquilo).

Con respecto a R¹, arilo C₆-C₁₂ sustituido en particular incluye arilo C₆-C₁₂, tal como fenilo o naftilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, morfolino y piperidinilo. Lo mismo se aplica a arilo C₆-C₁₂ sustituido en aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ sustituido.

Con respecto a R¹, heterocicliilo C₃-C₁₂ sustituido en particular incluye heterocicliilo C₃-C₁₂, tal como piridilo, tienilo, diazolido, quinolinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo (siendo pirrolilo, isoxazolilo y triazolilo ejemplos adicionales de tal heterocicliilo C₃-C₁₂), sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno,

alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, arilamino C₆-C₁₂ y heterociclilo C₃-C₁₂ (por ejemplo, morfolino o piperidinilo). Lo mismo se aplica a heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido en heteroaril C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ sustituido.

5 De acuerdo con una realización, W es -NR⁸- e Y es un enlace. De acuerdo con una realización alternativa, W es un enlace e Y es -NR⁹-. De acuerdo con una realización alternativa adicional, W es un enlace e Y es un enlace, especialmente si R¹ es un radical unido a nitrógeno, por ejemplo heterociclilo unido a nitrógeno tal como piperazinilo o morfolinilo.

10 De acuerdo con una realización, Q es -S(O)₂-. De acuerdo con una realización alternativa, Q es -C(O)-.

De acuerdo con una realización particular adicional, -W-A¹-Q-Y- es -W-A¹-S(O)₂-NR⁹-, -NR⁸-S(O)₂-, -A¹-S(O)₂- o -S(O)₂-. De acuerdo con una realización particular adicional, -W-A¹-Q-Y- es -W-A¹-CO-NR⁹- o -NR⁸-CO-.

15 A¹ es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o un enlace. Con respecto a A¹, alquileo C₁-C₄ sustituido en particular incluye alquileo C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ y ciano. Preferentemente, A¹ es un enlace. Si A¹ es alquileo C₁-C₄, W es preferentemente -NR⁸-.

20 A² es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo 1,2-etileno o 1,3-propileno), alquilen C₁-C₄-CO-, -CO-alquileo C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-O-alquileo C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-NR¹⁰-alquileo C₁-C₄, arileno C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarileno C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido o un enlace. Adicionalmente, A² puede ser alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido. Preferentemente, A² es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo 1,2-etileno o 1,3-propileno). Más preferentemente, A² es alquileo C₁-C₄ (por

25 ejemplo 1,2-etileno o 1,3-propileno). De manera alternativa, se prefiere que A² sea arileno C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, en particular arileno C₆-C₁₂ seleccionado del grupo que consiste en fen-1,4-ileno y fen-1,3-ileno, o heteroarileno C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, en particular heteroarileno C₆-C₁₂ seleccionado del grupo que consiste en pirid-2,5-ileno y pirid-2,4-ileno. Si A² es un enlace, X¹ es preferentemente alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido. De forma alternativa, si A² es un enlace, X¹ es en particular alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido.

Con respecto a A², alquileo C₁-C₄ sustituido en particular incluye alquileo C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y ciano.

35 Con respecto a A², alquilenilo C₂-C₄ sustituido o alquinileno C₂-C₄ sustituido en particular incluye alquilenilo C₂-C₄ o alquinileno C₂-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y ciano.

40 Con respecto a A², arileno C₆-C₁₂ sustituido en particular incluye arileno C₆-C₁₂ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, arilamino C₆-C₁₂ y heterociclilo C₃-C₁₂ (por ejemplo, morfolino o piperidinilo).

45 Con respecto a A², heteroarileno C₆-C₁₂ sustituido en particular incluye heteroarileno C₆-C₁₂ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcocicarbonilo C₁-C₄, ciano, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, amino, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₄, arilamino C₆-C₁₂ y heterociclilo C₃-C₁₂ (por ejemplo, morfolino o piperidinilo).

50 X¹ es -O-, -NR¹¹-, -S- o alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo -CH₂-, siendo 1,2-etileno y 1,3-propileno un ejemplo adicional). Con respecto a X¹, alquileo C₁-C₄ sustituido en particular incluye alquileo C₁-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y ciano. Adicionalmente, X¹ puede ser alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, propinileno). En relación con X¹, alquilenilo C₂-C₄ sustituido o alquinileno C₂-C₄ sustituido en particular incluye alquilenilo C₂-C₄ o alquinileno C₂-C₄ sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y ciano. Preferentemente, X¹ es -O-, -NR¹¹-, -S-. Más preferentemente, X¹ es -O-. De forma alternativa, se prefiere si X¹ es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo, -CH₂-, 1,2-etileno y 1,3-propileno).

60 De acuerdo con una realización particular, A² es un enlace y X¹ es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquilenilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido o alquinileno C₂-C₄ opcionalmente sustituido.

De acuerdo con una realización particular, R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹- es R¹-S(O)₂-NH-A²-X¹-, R¹-NH-S(O)₂-A²-X¹-, R¹-C(O)-NH-A²-X¹- o R¹-NH-C(O)-A²-X¹-.

65 De acuerdo con una realización particular, el elemento estructural -Y-A²-X¹- comprende al menos 2, 3 o 4 átomos en la cadena principal. De acuerdo con realizaciones particulares adicionales, el elemento estructural -Y-A²-X¹- tiene

hasta 4, 5 o 6 átomos en la cadena principal, tal como 2 a 6, 2 a 5 o 2 a 4 átomos en la cadena principal, especialmente 2, 3 o 4 átomos en la cadena principal.

5 De acuerdo con una realización particular adicional, $-Y-A^2-X^1-$ es $-alquilen\ C_1-C_4-O-$ o $-NR^9-alquilen\ C_1-C_4-O-$, teniendo $-Y-A^2-X^1-$ preferentemente de 2 a 6, de 3 a 5 y especialmente 4 átomos en la cadena principal. Los ejemplos particulares de $-Y-A^2-X^1-$ incluyen $-(CH_2)_3-O-$ y $-NR^9-(CH_2)_2-O-$. En esta realización particular, R^9 es como se define en el presente documento y preferentemente R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo o etilo) o cicloalquilo C_3-C_{12} (por ejemplo, ciclopropilo), o R^9 es alquilenilo C_1-C_4 que está unido a un átomo de carbono en A^2 que es alquilenilo C_1-C_4 .

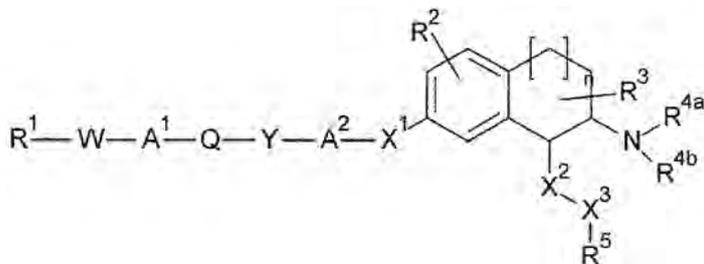
10 De acuerdo con una realización particular adicional, $-Y-A^2-X^1-$ es $-NR^9-alquilenilo\ C_1-C_4$ (por ejemplo, $-NH-CH_2-$, siendo un ejemplo adicional $-NH-(CH_2)_2-$ o $-NH-(CH_2)_3-$), teniendo $-Y-A^2-X^1-$ preferentemente 2 a 6, 2 a 5, 2 a 4 y especialmente 2, 3 o 4 átomos en la cadena principal. En esta realización particular, R^9 es como se define en el presente documento y preferentemente R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo o etilo) o cicloalquilo C_3-C_{12} (por ejemplo, ciclopropilo); o R^9 es alquilenilo C_1-C_4 que está unido a un átomo de carbono en X^1 que es alquilenilo C_1-C_4 . Si A es un anillo heterocíclico, esta realización de $-Y-A^2-X^1-$ es particularmente adecuada.

20 De acuerdo con una realización particular adicional, $-Y-A^2-X^1-$ es $-NR^9-alquilenilo\ C_2-C_4$ o $-NR^9-alquilenilo\ C_2-C_4$ (por ejemplo, $-NH-CH_2-C\equiv C-$), teniendo $-Y-A^2-X^1-$ preferentemente 2 a 6, 3 a 5 y especialmente 4 átomos en la cadena principal. En esta realización particular, R^9 es como se define en el presente documento y preferentemente R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo o etilo) o cicloalquilo C_3-C_{12} (por ejemplo, ciclopropilo o ciclobutilo). Si A es un anillo heterocíclico, esta realización de $-Y-A^2-X^1-$ es particularmente adecuada.

25 De acuerdo con una realización particular adicional, $-Y-A^2-X^1-$ es $-alquilen\ C_1-C_4-$ (por ejemplo, $-(CH_2)_2-$), teniendo $-Y-A^2-X^1-$ preferentemente 2 a 6, 2 a 5, 2 a 4 y especialmente 2 átomos en la cadena principal. Si A es un anillo heterocíclico, esta realización de $-Y-A^2-X^1-$ es particularmente adecuada.

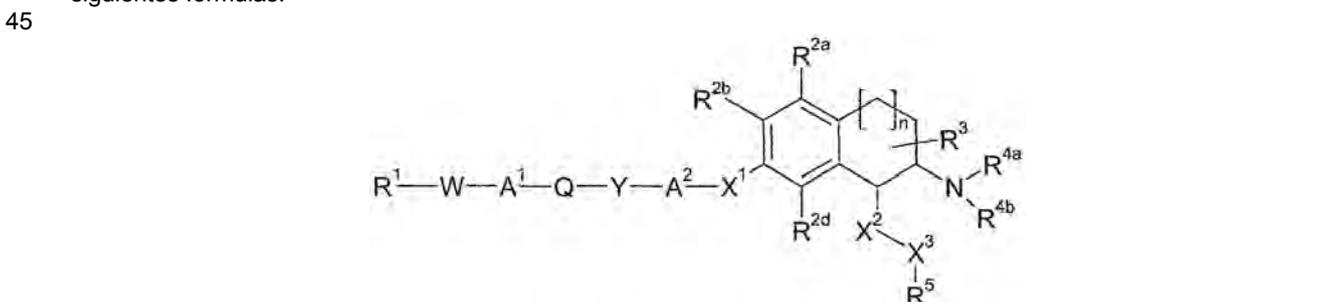
30 De acuerdo con una realización particular adicional, el motivo estructural $-Y-A^2-X^1$ como se desvela en el presente documento está unido a Q siendo $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$. Los ejemplos particulares de esta realización incluyen los compuestos heterocíclicos de la invención donde R es $R^1-S(O)_2-Y-A^2-X^1$ o $R^1-C(O)-Y-A^2-X^1$.

El radical $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ está unido a la posición 7 del esqueleto aminotetralina:



35 En dichas fórmulas, R^1 , W, A^1 , Q, Y, A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , X^2 , X^3 , R^5 , n son como se define en el presente documento.

40 Además del radical $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$, los derivados aminotetralina de la invención pueden tener uno o más de un sustituyente adicional unido al anillo A. En estas posiciones, el esqueleto de los derivados aminotetralina puede por lo tanto sustituirse con uno o más de un radical R^2 . Si hay más de un radical R^2 , estos pueden ser radicales iguales o diferentes. En particular, en la posición 5, 6 y/u 8, el esqueleto de aminotetralina puede sustituirse con uno o más de un radical R^2 . Los derivados aminotetralina de la invención pueden por lo tanto representarse mediante una de las siguientes fórmulas:

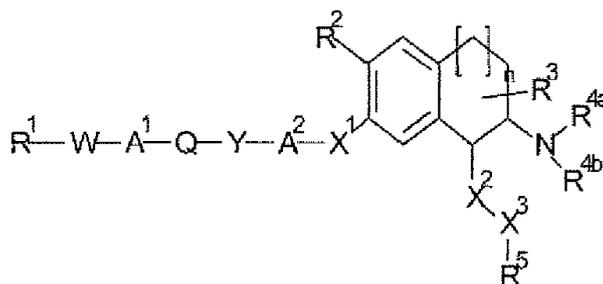


donde R^{2a} , R^{2b} , R^{2d} independientemente tienen uno de los significados dados para R^2 , y R^1 , W , A^1 , Q , Y , A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , X^2 , X^3 , R^5 , n son como se define en el presente documento.

5 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 halogenado, hidroxialquilo C_1-C_4 , $-CN$, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halogenado, alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , aminosulfonilo, amino, alquilamino C_1-C_6 , alquenilamino C_2-C_6 o nitro.

10 Preferentemente, R^2 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_1-C_6 . En particular, R^2 es hidrógeno.

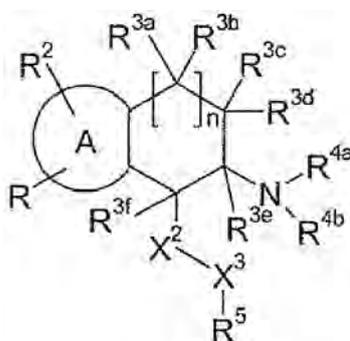
De acuerdo con una realización particular, los derivados aminotetralina de la invención tienen una de las siguientes fórmulas:



15 donde R^1 , W , A^1 , Q , Y , A^2 , X^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , X^2 , X^3 , R^5 , n son como se define en el presente documento.

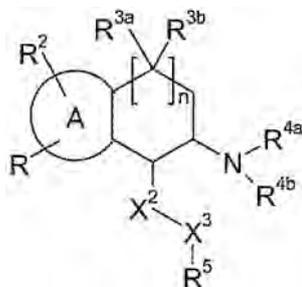
En la posición 1, 2, 3, 4 y/o 5, los derivados aminotetralina de la invención pueden sustituirse con uno o más de un radical R^3 . Si hay más de un radical R^3 , estos pueden ser radicales iguales o diferentes. Los derivados aminotetralina de la invención pueden por lo tanto representarse mediante la siguiente fórmula:

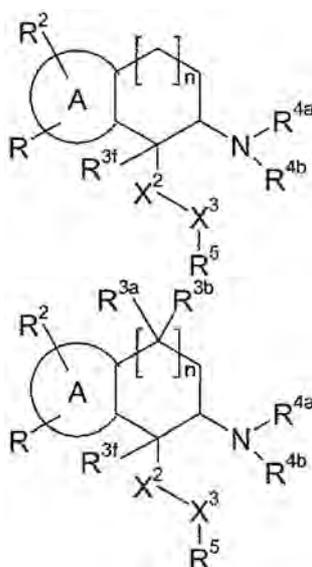
20



25 donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} independientemente tienen uno de los significados dados para R^3 , y A , R , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , X^2 , X^3 , R^5 , n son como se definen en el presente documento.

De acuerdo con una realización particular, los derivados aminotetralina de la invención tienen una de las siguientes fórmulas:





5 donde R^{3a} , R^{3b} , R^{3f} independientemente tienen el significado de R^3 y A, R, R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , X^2 , X^3 , R^5 , n son como se define en el presente documento.

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1 - C_6 .

En particular, R^3 es hidrógeno.

10 R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo), cicloalquil C_3 - C_{12} -alquilo C_1 - C_4 (por ejemplo ciclopropilmetilo), alquilo C_1 - C_4 halogenado (por ejemplo 2-fluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), hidroxialquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 , aminoalquilo C_1 - C_4 , CH_2CN , -CHO, alquilcarbonilo C_1 - C_4 (por ejemplo metilcarbonilo o isopropilcarbonilo, siendo etilcarbonilo un ejemplo adicional), (alquil C_1 - C_4 halogenado)carbonilo (por ejemplo fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo o trifluorometilcarbonilo, siendo 1,1,1-trifluoroet-2-ilcarbonilo o 1,1,1-trifluoroprop-3-ilcarbonilo un ejemplo adicional), arilcarbonilo C_6 - C_{12} (por ejemplo fenilcarbonilo), alcoxicarbonilo C_1 - C_4 (por ejemplo etoxicarbonilo o terc-butiloxicarbonilo), ariloxicarbonilo C_6 - C_{12} (por ejemplo fenoxicarbonilo), alquilaminocarbonilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCN, alquilsulfonilo C_1 - C_6 , arilsulfonilo C_6 - C_{12} , amino, -NO o heterociclilo C_3 - C_{12} .

20 Preferentemente, R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo), cicloalquil C_3 - C_{12} -alquilo C_1 - C_4 (por ejemplo ciclopropilmetilo), alquilo C_1 - C_4 halogenado (por ejemplo 2-fluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), aminoalquilo C_1 - C_4 , CH_2CN , alquilcarbonilo C_1 - C_4 (por ejemplo metilcarbonilo o isopropilcarbonilo), (alquil C_1 - C_4 halogenado)carbonilo (por ejemplo fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo o trifluorometilcarbonilo), arilcarbonilo C_6 - C_{12} (por ejemplo fenilcarbonilo), alcoxicarbonilo C_1 - C_4 (por ejemplo etoxicarbonilo o terc-butiloxicarbonilo), ariloxicarbonilo C_6 - C_{12} (por ejemplo fenoxicarbonilo), -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCN, alquilsulfonilo C_1 - C_6 , amino, -NO o heterociclilo C_3 - C_{12} . Se prefiere además si R^1 es -CHO.

30 En particular, R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo), cicloalquil C_3 - C_{12} -alquilo C_1 - C_4 (por ejemplo ciclopropilmetilo), alquilo C_1 - C_4 halogenado (por ejemplo 2-fluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), alquilcarbonilo C_1 - C_4 (por ejemplo metilcarbonilo o isopropilcarbonilo), (alquil C_1 - C_4 halogenado)carbonilo (por ejemplo fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo o trifluorometilcarbonilo), arilcarbonilo C_6 - C_{12} (por ejemplo fenilcarbonilo), alcoxicarbonilo C_1 - C_4 (por ejemplo etoxicarbonilo o terc-butiloxicarbonilo), ariloxicarbonilo C_6 - C_{12} (por ejemplo fenoxicarbonilo). En particular, R^{4a} también puede ser -CHO.

35 R^{4b} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo metilo, siendo etilo un ejemplo adicional), alquilo C_1 - C_4 halogenado, hidroxialquilo C_1 - C_4 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_4 , aminoalquilo C_1 - C_4 , CH_2CN , -CHO, alquilcarbonilo C_1 - C_4 , (alquil C_1 - C_4 halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C_6 - C_{12} , alcoxicarbonilo C_1 - C_4 , ariloxicarbonilo C_6 - C_{12} , alquilaminocarbonilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCN, alquilsulfonilo C_1 - C_6 , arilsulfonilo C_6 - C_{12} , amino, -NO o heterociclilo C_3 - C_{12} .

40 Preferentemente, R^{4b} es hidrógeno, alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo metilo, siendo etilo un ejemplo adicional).

45 De manera alternativa, R^{4a} , R^{4b} juntos son alquilenos C_1 - C_6 opcionalmente sustituido (por ejemplo 1,4-butileno, siendo 1,3-propileno, 2-fluoro-but-1,4-ileno o 1-oxo-but-1,4-ileno un ejemplo adicional), donde un -CH₂- de alquilenos C_1 - C_4 puede reemplazarse por un átomo de oxígeno (por ejemplo -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-) o -NR¹⁶.

X^2 es $>CR^{12a}R^{12b}$.

X^3 es un enlace.

5 R^{12a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , heterociclil C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido o hidroxil. Preferentemente, R^{12a} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

10 Con referencia a R^{12a} , alquilo C_1-C_6 sustituido en particular incluye alquilo C_1-C_6 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxil, alcoxi C_1-C_4 y amino.

15 Con respecto a R^{12a} , arilo C_6-C_{12} sustituido en particular incluye arilo C_6-C_{12} , tal como fenilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciano, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .

R^{12b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . De acuerdo con una realización particular, R^{12b} es hidrógeno.

20 De manera alternativa, R^{12a} y R^{12b} juntos son carbonilo o, preferentemente, alquilenil C_1-C_4 opcionalmente sustituido (por ejemplo 1,3-propileno), donde un $-CH_2-$ de alquilenil C_1-C_4 puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o $-NR^{14}-$.

25 Con respecto a R^{12a} y R^{12b} , alquilenil C_1-C_4 sustituido en particular incluye alquilenil C_1-C_4 sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , ciano, alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 .

De acuerdo con una realización particular, R^{12a} es alquilo C_1-C_6 y R^{12b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

De acuerdo con una realización particular adicional, R^{12a} es hidrógeno y R^{12b} es hidrógeno.

30 De acuerdo con una realización particular adicional, R^{12a} y R^{12b} juntos son 1,3-propileno opcionalmente sustituido.

35 R^5 es arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 2,4-diclorofenilo, siendo 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo; 3-cianofenilo, 3-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-fluoro-5-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo un ejemplo adicional), cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclohexilo) o heterociclilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido.

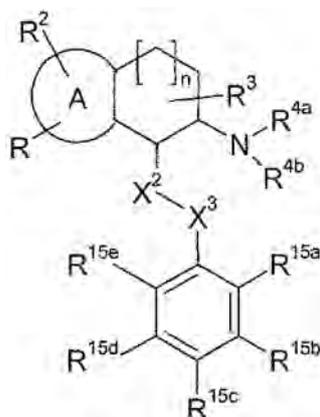
40 Con respecto a R^5 , cicloalquilo C_3-C_{12} sustituido en particular incluye cicloalquilo C_3-C_{12} , tal como ciclopropilo o ciclohexilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 halogenado, CN, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halogenado, amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 y heterociclilo C_3-C_{12} .

45 Con respecto a R^5 , arilo C_6-C_{12} sustituido en particular incluye arilo C_6-C_{12} , tal como fenilo, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno (por ejemplo F, Cl, Br), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo), alquilo C_1-C_6 halogenado (por ejemplo trifluorometilo), CN, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo metoxil), alcoxi C_1-C_6 halogenado, amino, alquilamino C_1-C_6 , di-alquilamino C_1-C_6 y heterociclilo C_3-C_{12} .

50 Con respecto a R^5 , heterociclilo C_3-C_{12} sustituido en particular incluye heterociclilo C_3-C_{12} sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 halogenado, CN, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halogenado, amino, alquilamino C_1-C_6 , dialquilamino C_1-C_6 y heterociclilo C_3-C_{12} .

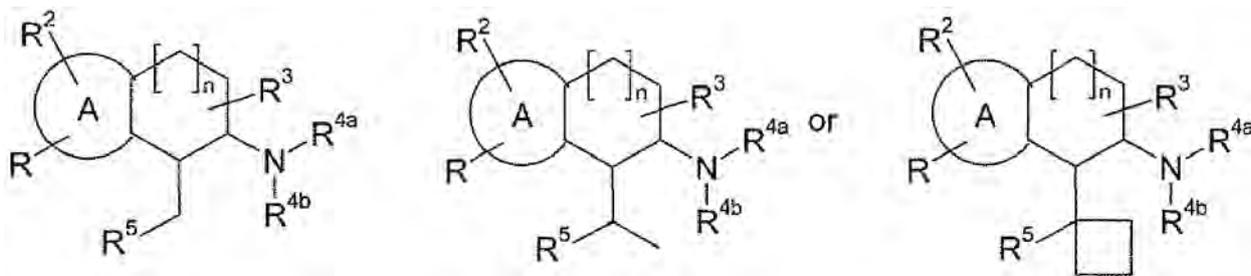
Con respecto a R^5 , heterociclilo C_3-C_{12} en particular es heteroarilo C_3-C_{12} .

55 Preferentemente, R^5 es arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, en particular como en los derivados aminotetralina de fórmula:



- 5 donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, n son como se define en el presente documento, y R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e} independientemente son hidrógeno, halógeno (por ejemplo F, Cl o Br), alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo), alquilo C₁-C₆ halogenado (por ejemplo, trifluorometilo), CN, hidroxi, alcoxi C₁-C₆ (por ejemplo, metoxi), amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ o heterociclilo C₃-C₁₂.

De acuerdo con una realización particular adicional, la invención se refiere a derivados aminotetralina de fórmula:



- 10 donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, n son como se define en el presente documento, siendo R⁵ preferentemente arilo opcionalmente sustituido y en particular fenilo opcionalmente sustituido como se desvela en el presente documento.

- 15 Con respecto a R⁵ o R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, alquilo C₁-C₆ sustituido en particular incluye alquilo C₁-C₆, especialmente alquilo C₁-C₄, sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxi, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ y heterociclilo C₃-C₁₂ (por ejemplo morfolinilo o piperidinilo).
- 20 De acuerdo con una realización particular, R^{15a}, R^{15b}, R^{15d}, R^{15e} son hidrógeno y R^{15c} es diferente de hidrógeno (sustitución para-mono).

De acuerdo con una realización particular adicional, R^{15a}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e} son hidrógeno y R^{15b} es diferente de hidrógeno (sustitución meta-mono).

25 Con respecto a R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e}, heterociclilo C₃-C₁₂ en particular incluye morfolinilo, imidazolilo y pirazolilo.

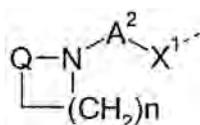
El índice n es 0, 1 o 2. De acuerdo con una realización particular, n es 1.

- 30 R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Preferentemente, R⁸ es hidrógeno.

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo o etilo), cicloalquilo C₃-C₁₂ (por ejemplo, ciclopropilo), aminoalquilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o heterociclilo C₃-C₁₂ (por ejemplo 3-azetidínilo). Preferentemente, R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo o etilo).

35 De acuerdo con una realización particular, R⁹ y R¹ juntos son alquilenos C₁-C₄ (por ejemplo 1,3-propileno, siendo 1,2-etileno un ejemplo adicional) de manera tal que R⁹ y R¹ junto con el átomo en Q al cual se une R¹ y el átomo de nitrógeno al cual se une R⁹ forman un anillo heterocíclico que tiene, en particular, 4, 5 o 6 átomos miembros del anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno y Q). Siendo W y A¹ ambos un enlace, tal anillo puede representarse mediante la siguiente estructura parcial:

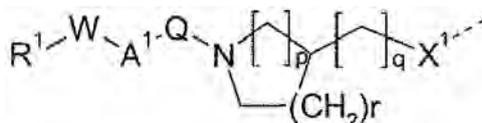
40



donde Q es como se define en el presente documento (por ejemplo S(O)₂) y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

- 5 De acuerdo con una realización particular adicional, R⁹ es alquileo C₁-C₄ (por ejemplo metileno o 1,3-propileno) que se une a un átomo de carbono en A² y A² es alquileo C₁-C₄ de modo que R⁹ y al menos parte de A² junto con el átomo de nitrógeno al cual se une R⁹ forman un anillo heterocíclico que contiene N que tiene, en particular, 4, 5, 6 o 7 átomos miembros del anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno). Tal anillo puede representarse mediante la siguiente estructura parcial:

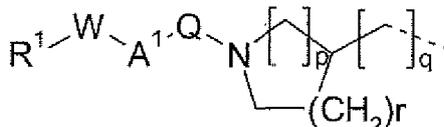
10



- 15 donde R¹, W, A¹, Q y X¹ son como se define en el presente documento, p es 1 o 2, r es 0, 1 o 2 y q es 0, 1 o 2. En esta realización particular, X¹ preferentemente es -O-. Las combinaciones particulares de p, r y q incluyen p = 1, r = 0, q = 1; y p = 1, r = 0, q = 0. De forma alternativa, p es 0, r es 3 y q es 1, siendo X¹ preferentemente -O-.

- 20 De acuerdo con una realización particular adicional, R⁹ es alquileo C₁-C₄ (por ejemplo metileno o 1,3-propileno) que se une a un átomo de carbono en X¹ y X¹ es alquileo C₁-C₄ (por ejemplo, 1,2-etileno) de modo que R⁹ y al menos parte de X¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se une R⁹ forman un anillo heterocíclico que contiene N que tiene, en particular, 4, 5, 6 o 7 átomos miembros del anillo (incluyendo el átomo de nitrógeno). Siendo A² un enlace, tal anillo puede representarse mediante la siguiente estructura parcial:

20



- 25 donde R¹, W, A¹, Q y X¹ son como se define en el presente documento, p es 1 o 2, r es 0, 1 o 2 y q es 0, 1 o 2. Las combinaciones particulares de p, r y q incluyen p = 1, r = 0, q = 0.

R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilsulfonilo C₁-C₆. Preferentemente, R¹⁰ es hidrógeno.

- 30 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Preferentemente, R¹¹ es hidrógeno

De manera alternativa, R⁹, R¹¹ juntos son alquileo C₁-C₄ (por ejemplo etileno).

- 35 R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Preferentemente, R¹⁴ es hidrógeno.

- R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. preferentemente, R¹⁶ es hidrógeno.

Las realizaciones particulares de derivados aminotetralina de la invención resultan si

- 40 A es un anillo de 5 o 6 miembros como se define en el presente documento;
 R es R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹-;
 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ halogenado, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquiloalquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilaminocarbonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, (aril C₆-C₁₂-alquil C₁-C₆ opcionalmente sustituido)aminoalquilo C₁-C₄, aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heterociclil C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆ halogenado, ariloxicarbonilo C₆-C₁₂, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, (alquil C₁-C₄)aminocarbonilo halogenado, arilaminocarbonilo C₆-C₁₂, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, hidroxialcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, aminoalcoxi C₁-C₄, alquilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, alquilcarbonilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, arilcarbonilamino C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, alcoxicarbonilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, aril C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, alquilsulfonilamino C₁-C₆-alcoxi C₁-C₄, (alquil C₁-C₆ halogenado)sulfonilaminoalcoxi C₁-C₄, arilsulfonilamino C₆-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, (aril C₆-C₁₂-

55

- alquil C₁-C₆)sulfonilaminoalcoxi C₁-C₆, heterocicliisulfonilamino C₃-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, heterociclil C₃-C₁₂-alcoxi C₁-C₄, ariloxi C₆-C₁₂, heterociclioxi C₃-C₁₂, alquiltio C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆ halogenado, alquilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)amino, dialquilamino C₁-C₆, di-(alquil C₁-C₆ halogenado)amino, alquilcarbonilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)carbonilamino, arilcarbonilamino C₆-C₁₂, alquilsulfonilamino C₁-C₆, (alquil C₁-C₆ halogenado)sulfonilamino, arilsulfonilamino C₆-C₁₂ o heterociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido;
- 5 W es -NR⁸ o un enlace;
A¹ es alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido o un enlace;
Q es -S(O)₂- o -C(O)-;
10 Y es -NR⁹ o un enlace;
A² es alquileo C₃-C₄ opcionalmente sustituido, alquilen C₁-C₄-CO-, -CO-alquileo C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-O-alquileo C₁-C₄, alquilen C₁-C₄-NR¹⁰-alquileo C₁-C₄, arileno C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroarileno C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido o un enlace;
- 15 X¹ es -O-, -NR¹¹-, -S-, alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
R² es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ halogenado, hidroxialquilo C₁-C₄, -CN, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenado, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, aminosulfonilo, amino, alquilamino C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o nitro;
- 20 R³ es hidrógeno o halógeno;
R^{4a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ halogenado, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, CH₂CN, -CHO, alquilcarbonilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄ halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C₆-C₁₂, alcoxycarbonilo C₁-C₄, ariloxycarbonilo C₆-C₁₂, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCN, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo C₆-C₁₂, amino, -NO o heterociclilo C₃-C₁₂;
- 25 R^{4b} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₄ halogenado, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, aminoalquilo C₁-C₄, CH₂CN, -CHO, alquilcarbonilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄ halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C₆-C₁₂, alcoxycarbonilo C₁-C₄, ariloxycarbonilo C₆-C₁₂, alquilaminocarbonilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCN, alquilsulfonilo C₁-C₆, arilsulfonilo C₆-C₁₂, amino, -NO o heterociclilo C₃-C₁₂; o
- 30 R^{4a}, R^{4b} juntos son alquileo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, donde un -CH₂- de alquileo C₁-C₄ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o -NR¹⁶,
>CR^{12a}R^{12b};
- X² es un enlace;
X³
R⁵ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido o heterociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido;
- 35 n es 0, 1 o 2;
R⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;
R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂, aminoalquilo C₁-C₆, aril C₆-C₁₂-alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o
- 40 R⁹, R¹ juntos son alquileo C₁-C₄; o
R⁹ es alquileo C₁-C₄ que se une a un átomo de carbono en A² y A² es alquileo C₁-C₄ o a un átomo de carbono en X¹ y X¹ es alquileo C₁-C₄;
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilsulfonilo C₁-C₆;
R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o
- 45 R⁹, R¹¹ juntos son alquileo C₁-C₄,
R^{12a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, dialquilamino C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, heterocicli C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₆, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido o hidroxilo;
- R^{12b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o
- 50 R^{12a}, R^{12b} juntos son carbonilo o alquileo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, donde un -CH₂- de alquileo C₁-C₄ puede reemplazarse con un átomo de oxígeno o -NR¹⁴-;
- R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y
R¹⁶ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆,

o si una o más de dichas variables A, R, R¹, W, A¹, Q, Y, A², X¹, R², R³, R⁴, X², X³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, n se definen con mayor precisión como describe en el presente documento.

Las realizaciones particulares adicionales de derivados aminotetralina de la invención resultan si

- 60 A es un anillo benceno;
R es R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹-;
R¹ es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, n-pentilo), cicloalquilo C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo), alquilo C₁-C₆ halogenado (por ejemplo 3-fluoroprop-1-ilo, 3-cloroprop-1-ilo, 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo), tri-(alquil C₁-C₄)-silylialquilo C₁-C₄ (por ejemplo trimetilsilylmetilo), alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ (por ejemplo etoxietilo), cicloalquilo C₃-C₁₂ (por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo), alqueno C₂-C₆ (por ejemplo prop-1,2-en-1-ilo), arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 2-metilfenilo), o heterociclilo C₃-

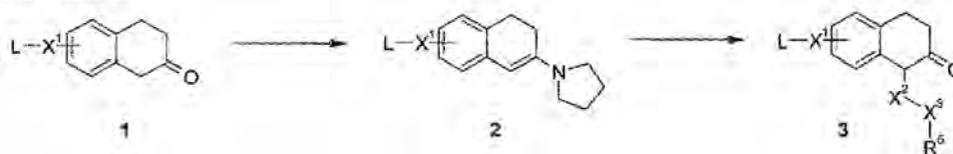
		C_{12} opcionalmente sustituido (por ejemplo 1-metil-pirrol-3-ilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1-metil-1,2-diazol-3-ilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1-etil-1,2-diazol-4-ilo, 1-difluormetil-1,2-diazol-4-ilo, 1-metil-3-trifluorometil-1,2-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1, 2-dimetil-1,3-diazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ilo, 3-pirrolidinilo);
5	W	es un enlace;
	A ¹	es un enlace;
	Q	es -S(O) ₂ - o -C(O)-;
	Y	es -NR ⁹ - o un enlace;
10	A ²	es alquileno C ₁ -C ₄ (por ejemplo 1,2-etileno, 1,3-propileno) o un enlace;
	X ¹	es -O- o alquileno C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo metileno, 1,2-etileno, 1,3-propileno) o alquinileno C ₂ -C ₄ (por ejemplo prop-1,2-in-1,3-ileno);
	R ²	es hidrógeno;
	R ³	es hidrógeno;
15	R ^{4a}	es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo), cicloalquil C ₃ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo ciclopropilmetilo), alquilo C ₁ -C ₄ halogenado (por ejemplo 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo), -CHO, alquilcarbonilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo metilcarbonilo, etilcarbonilo, isopropilcarbonilo), (alquil C ₁ -C ₄ halogenado)carbonilo (por ejemplo fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo, trifluorometilcarbonilo, 1,1,1-trifluoroet-2-ilcarbonilo, 1,1,1-trifluoroprop-3-ilcarbonilo), arilcarbonilo C ₆ -C ₁₂ (por ejemplo fenilcarbonilo), alcoxicarbonilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo etoxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo), ariloxicarbonilo C ₆ -C ₁₂ (por ejemplo fenoxicarbonilo);
20	R ^{4b}	es hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₆ (por ejemplo metilo, etilo); o
	R ^{4a} , R ^{4b}	juntos son alquileno C ₁ -C ₆ opcionalmente sustituido (por ejemplo 1,3-propileno, 1,4-butileno, 2-fluorobut-1,4-ileno, 1-oxo-but-1,4-ileno), donde un -CH ₂ - de alquileno C ₁ -C ₄ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno (por ejemplo -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -);
25	X ²	es CR ^{12a} R ^{12b} ;
	X ³	es un enlace;
	R ⁵	es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 3-metilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-fluoro-5-clorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo) o cicloalquilo C ₃ -C ₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo ciclohexilo);
	n	es 1;
	R ⁹	es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ (por ejemplo metilo, etilo) o cicloalquilo C ₃ -C ₁₂ [ciclopropilo], o
35	R ⁹ , R ¹	juntos son alquileno C ₁ -C ₄ (por ejemplo 1,3-propileno); o
	R ⁹	es alquileno C ₁ -C ₄ (por ejemplo metileno, 1,3-propileno) que se une a un átomo de carbono en A ² y A ² es alquileno C ₁ -C ₄ (por ejemplo 1,2-etileno, 1,3-propileno) o a un átomo de carbono en X ¹ y X ¹ es alquileno C ₁ -C ₄ (por ejemplo 1,2-etileno);
	R ^{12a}	es hidrógeno; y
40	R ^{12b}	es hidrógeno.
	Las realizaciones particulares adicionales de derivados aminotetralina de la invención resultan si	
	A	es un anillo benceno;
	R	es R ¹ -W-A ¹ -Q-Y-A ² -X ¹ -;
45	R ¹	es alquilo C ₁ -C ₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o sec-butilo), cicloalquil C ₃ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo), alquilo C ₁ -C ₆ halogenado (por ejemplo 3-fluoroprop-1-ilo, 3-cloroprop-1-ilo o 3,3,3-trifluoroprop-1-ilo), cicloalquilo C ₃ -C ₁₂ (por ejemplo ciclopropilo o ciclobutilo), alqueno C ₂ -C ₆ (por ejemplo prop-1,2-en-1-ilo), arilo C ₆ -C ₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo), o heterociclilo C ₃ -C ₁₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo 3-piridilo, 2-tienilo, 4-metil-2-tienilo, 5-metil-2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 2,5-dimetil-3-tienilo, 1,2-diazol-4-ilo, 1-metil-1,2-diazol-4-ilo, 1-etil-1,2-diazol-4-ilo, 1-difluormetil-1,2-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-diazol-4-ilo, 1-metil-1,3-diazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-ilo o 3-pirrolidinilo);
50	W	es un enlace;
	A ¹	es un enlace;
55	Q	es -S(O) ₂ - o -C(O)-;
	Y	es -NR ⁹ - o un enlace;
	A ²	es alquileno C ₁ -C ₄ (por ejemplo metileno o 1,3-propileno) o un enlace;
	X ¹	es -O- o alquileno C ₁ -C ₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo metileno);
60	R ²	es hidrógeno;
	R ³	es hidrógeno;
	R ^{4a}	es hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₆ (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo o isopropilo), cicloalquil C ₃ -C ₁₂ -alquilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo ciclopropilmetilo), alquilo C ₁ -C ₄ halogenado (por ejemplo 2-fluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo), alquilcarbonilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo metilcarbonilo o, isopropilcarbonilo), (alquil C ₁ -C ₄ halogenado)carbonilo (por ejemplo fluorometilcarbonilo, difluorometilcarbonilo o trifluorometilcarbonilo), arilcarbonilo C ₆ -C ₁₂ (por ejemplo fenilcarbonilo), alcoxicarbonilo C ₁ -C ₄ (por ejemplo etoxicarbonilo o terc-butiloxicarbonilo), ariloxicarbonilo C ₆ -C ₁₂ (por ejemplo fenoxicarbonilo);
65		

- R^{4b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ (por ejemplo metilo);
 X^2 es CR^{12a}R^{12b};
 X^3 es un enlace;
 R^5 es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenilo, 3-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 2,4-diclorofenilo);
 5 n es 1;
 R^8 es hidrógeno;
 R^9 es hidrógeno o alquilo (por ejemplo metilo o etilo); o
 R^9, R^1 juntos son alquileno C₁-C₄ (por ejemplo 1,3-propileno); o
 10 R^9 es alquileno C₁-C₄ (por ejemplo metileno o 1,3-propileno) que se une a un átomo de carbono en A² y A² es alquileno C₁-C₄;
 R^{10} es hidrógeno;
 R^{11} es hidrógeno;
 R^{12a} es hidrógeno; y
 15 R^{12b} es hidrógeno.

- Los compuestos particulares de la presente invención son los derivados de aminotetralina descritos en los ejemplos de preparación y las sales de adición ácida fisiológicamente toleradas de los mismos. Estos incluyen para cada ejemplo de preparación el compuesto ejemplificado así como la correspondiente base libre y cualquier otra sal de adición ácida de la base libre fisiológicamente tolerada (si el compuesto ejemplificativo es una sal), o cualquier sal de adición ácida de la base libre fisiológicamente tolerada (si el compuesto ejemplificativo es una base libre). Estos además incluyen enantiómeros, diastereoisómeros, tautómeros y cualquier otra forma isomérica de dichos compuestos, que se desvelan explícita o implícitamente.
- 20 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por analogía a los métodos que se conocen bien en la técnica. Los métodos adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) se describen en los siguientes esquemas.

El proceso representado en el Esquema de Reacción 1 es útil para obtener aminotetralinas, donde X¹ es -O- o -S-.

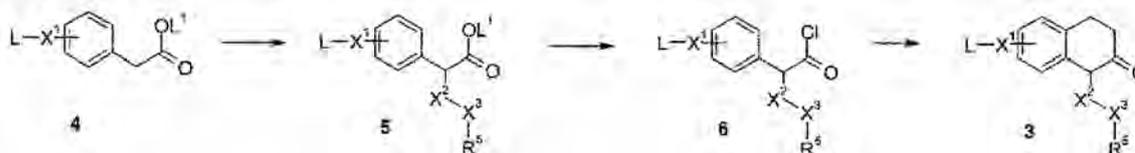
Esquema 1:



Como se muestra en el esquema 1, el compuesto de fórmula general 1 se somete fácilmente a alquilación en enamina para dar el compuesto de fórmula general 3.

- 35 En el esquema 1, las variables X², X³, R⁵ son como se define en el presente documento y L un grupo protector adecuado (por ejemplo L = Me). El proceso representado en el esquema 1 también es útil para obtener aminotetralinas, donde X es alquileno opcionalmente sustituido. En este caso, L es un grupo que representa, o puede convertirse en, la cadena lateral deseada R¹-W-A¹-Q-Y-A²-.
- 40 Alternativamente, los compuestos de fórmula 3 pueden prepararse como se describe en el esquema 2.

Esquema 2:

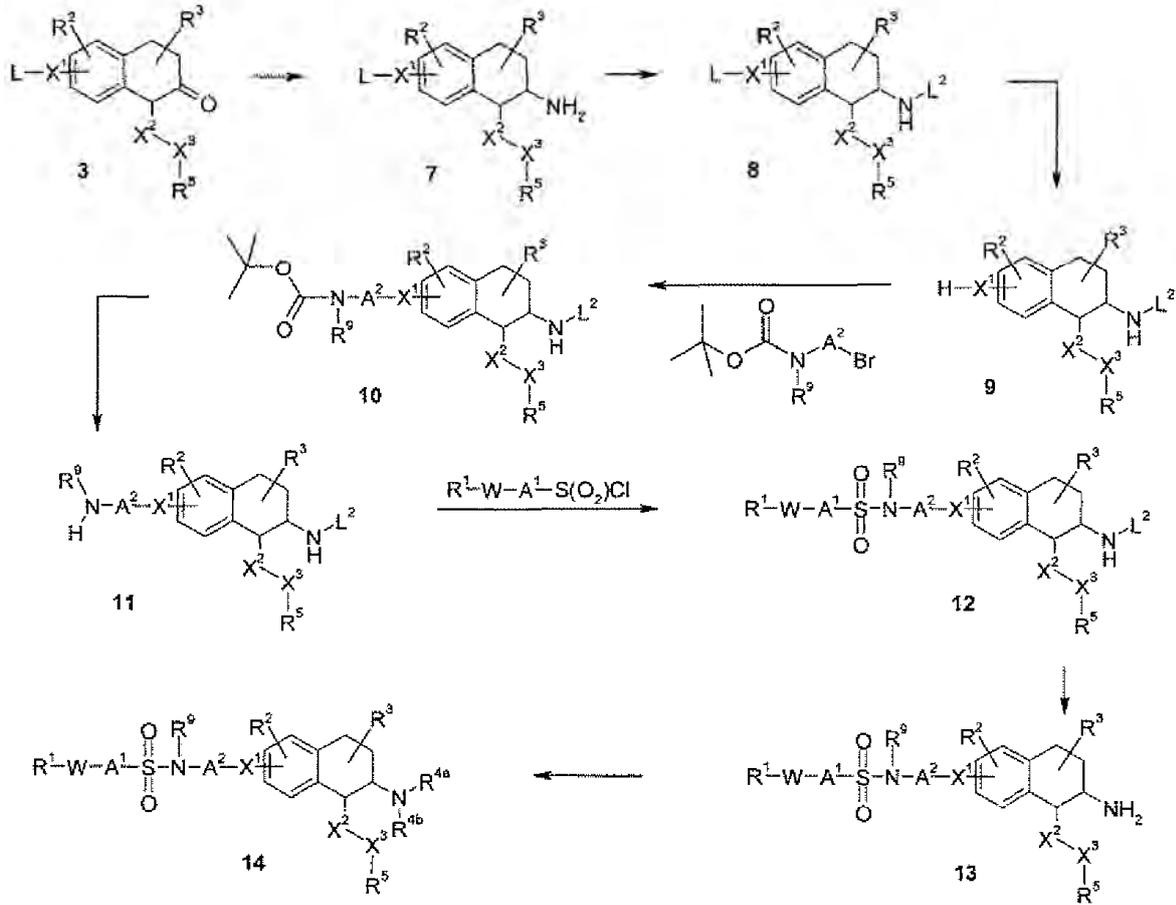


Como se muestra en el esquema 2, el compuesto de fórmula general 4 se somete fácilmente a alquilación para dar el compuesto de fórmula general 5. La conversión al cloruro ácido y el posterior cierre del anillo con etileno en presencia de un ácido de Lewis (por ejemplo AlCl₃) proporciona el compuesto 3 (por ejemplo J. Het. Chem., 23 (2), 343, 1986 y Bioorg. Med. Chem. Let., 17 (22), 6160, 2007). Las variables X², X³, R⁵ son como se define en el presente documento y L, L¹ son un grupo protector adecuado (por ejemplo L, L¹ = Me). Los compuestos 3 pueden someterse adicionalmente en compuestos de fórmula general (I).

50

El proceso representado en el esquema 3 es útil para obtener aminotetralinas, donde X¹ es -O- o -S-, A² es alquileno opcionalmente sustituido, Y es -NR⁹- y Q es -S(O)₂.

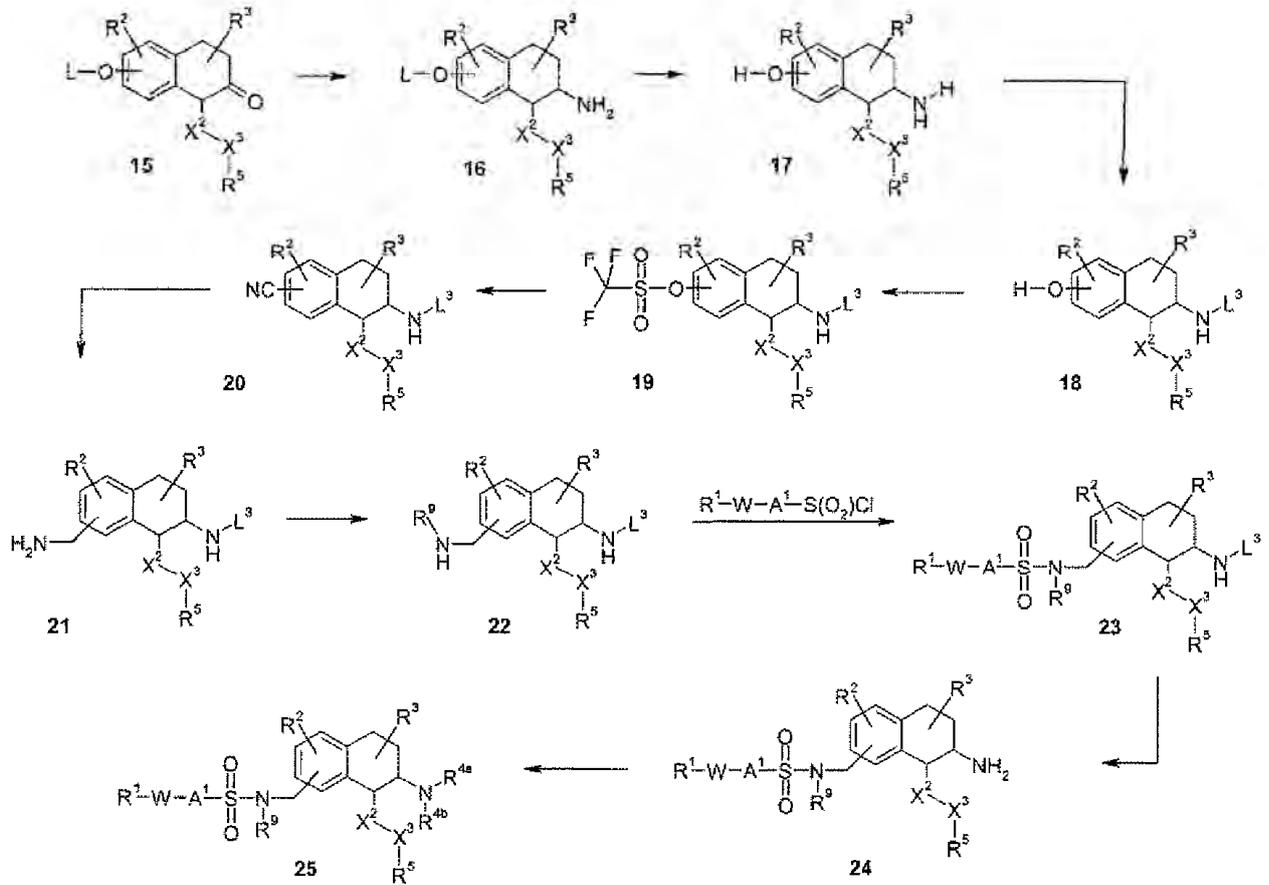
Esquema 3:



En el esquema 3, las variables R^1 , W , A^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^9 , X^2 , X^3 son como se definen en el presente documento y L^2 es un grupo protector adecuado (por ejemplo $L^2 = \text{COOEt}$).

5 El proceso representado en el esquema 4 es útil para obtener aminotetralinas, donde X^1 es metileno, A^2 es un enlace, Y es $-\text{NR}^9$ - y Q es $-\text{S}(\text{O})_2$.

Esquema 4:

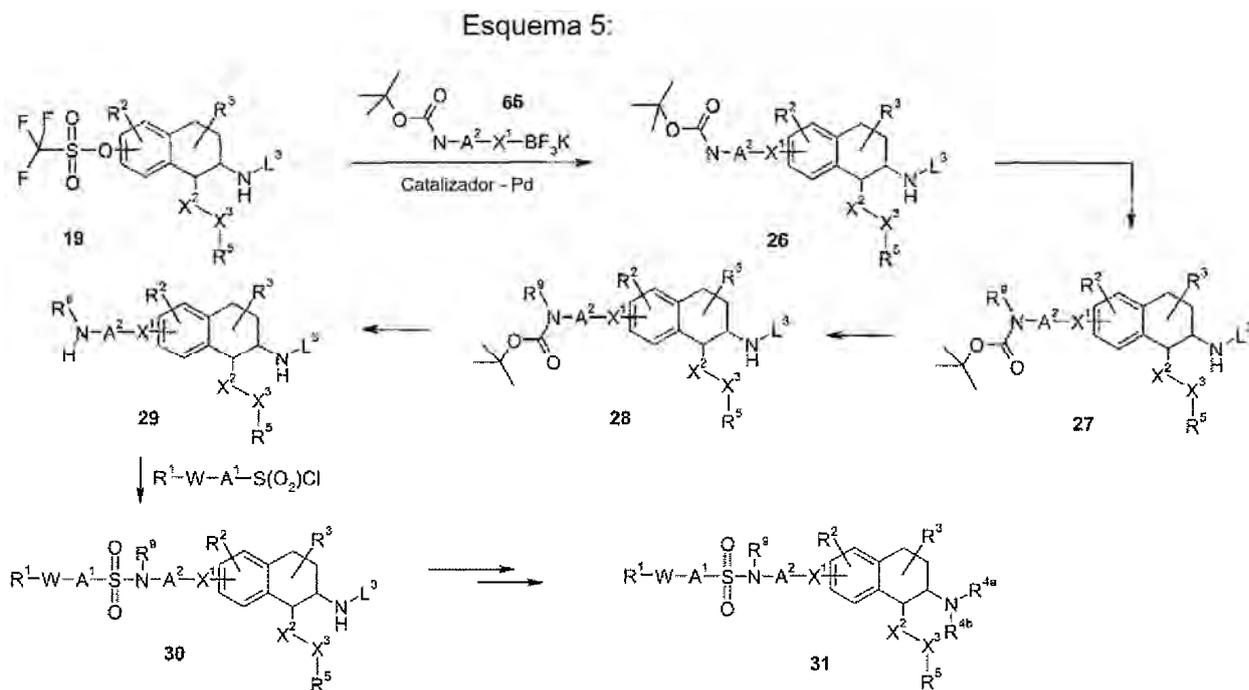


Alternativamente al triflato 19, puede usarse el correspondiente bromuro o yoduro para preparar el compuesto 20.

- 5 En el Esquema 4, las variables R^1 , W , A^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^9 , X^2 , X^3 son como se define en el presente documento, y L^3 es un grupo protector adecuado (por ejemplo $L^3 = \text{COO}^t\text{Bu}$).

El proceso representado en el esquema 5 es útil para obtener aminotetralinas, donde X^1 es alquileo opcionalmente sustituido, A^2 es alquileo opcionalmente sustituido o un enlace, Y es $-\text{NR}^9-$ y Q es $-\text{S}(\text{O})_2$.

10

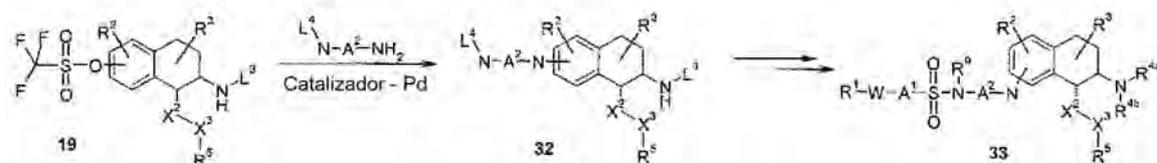


En lugar del trifluoroborato 66, puede usarse el correspondiente derivado 9-borabicyclo[3.3.1]non-9-ilo para preparar el compuesto 26.

5 En el esquema 5, las variables R^1 , W , A^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^9 , X^2 , X^3 , A^2 son como se define en el presente documento, y L^3 es un grupo protector adecuado (por ejemplo $L^3 = COO^tBu$).

10 El proceso representado en el esquema 6 es útil para obtener aminotetralinas, donde X es $-NR^{11}$, A^2 es alquileo opcionalmente sustituido, Y es $-NR^9$ y Q es $-S(O)_2$.

Esquema 6:



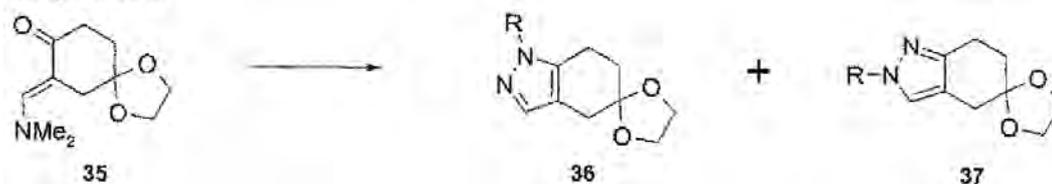
15 En el esquema 5, las variables R^1 , W , A^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^9 , X^2 , X^3 , A^2 son como se definen en el presente documento, y L^4 es un grupo protector adecuado.

El proceso representado en los siguientes esquemas es útil para obtener compuestos de fórmula general (I) donde A es un heterociclo.



20 Como se muestra en el esquema 7, el compuesto de fórmula general 34 se somete fácilmente a condensación con acetal de dimetilformamida de dimetilo para dar el compuesto de fórmula general 35.

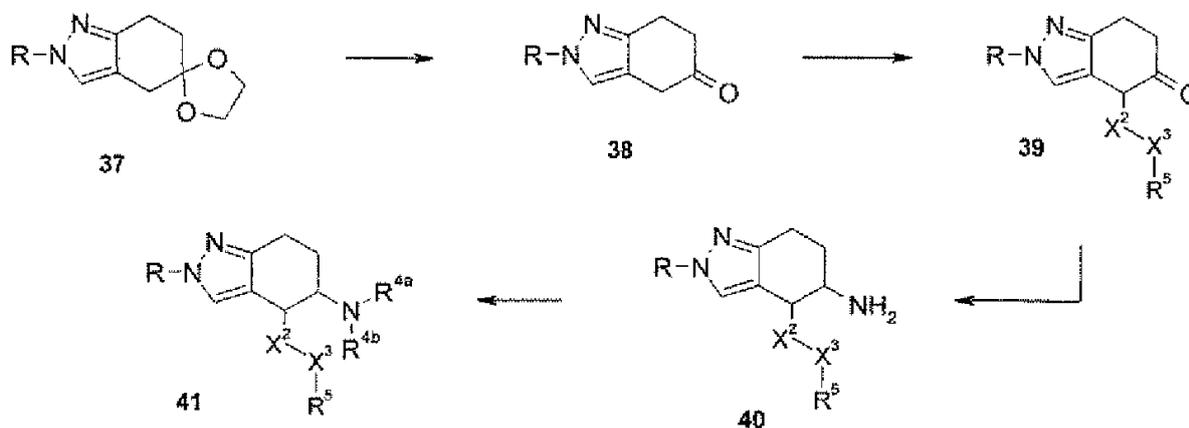
Esquema 8:



Como se muestra en el esquema 8 anterior, el intermedio de fórmula general 35 reacciona con diversos nucleófilos de fórmula general $\text{H}_2\text{N-NH-R}$ en un disolvente alcohólico preferentemente metanol o etanol a una temperatura de aproximadamente 20° a 80°C para obtener los compuestos de fórmulas generales 36 y 37. En el caso de hidrazinas monosustituidas se forman productos regioisoméricos. Los compuestos 36 y 37 pueden transformarse en compuestos de fórmula general (I) como se describe en el Esquema 9.

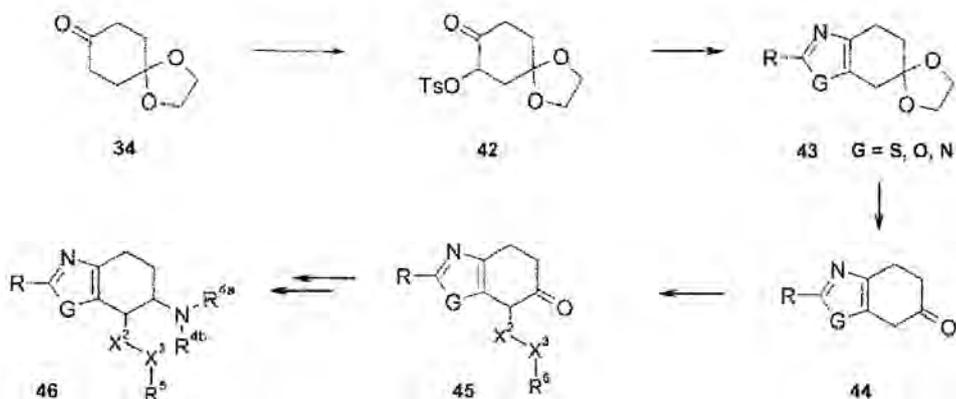
En el esquema 8, la variable R es como se define en el presente documento.

Esquema 9:



La alquilación de 38 puede avanzar a través de una enamina como se describe en el esquema 1, o a través de un enolato. La aminación reductiva de 39 da lugar a 40. La alquilación o la acilación de 40 produce 41. En el esquema 9, las variables R, R^{4a} , R^{4b} , R^5 , X^2 , X^3 son como se define en el presente documento.

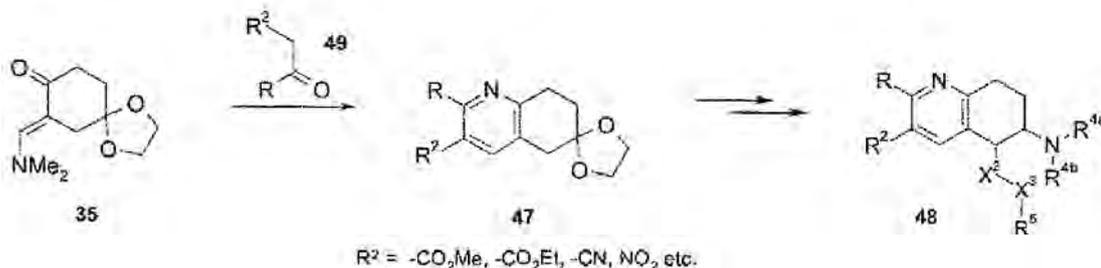
Esquema 10:



Como se muestra en el esquema 10, la reacción del compuesto de fórmula general 34 con hidroxil(tosiloxi)yodobenceno da el compuesto de fórmula 42. La reacción del compuesto de fórmula general 42 con 1,3-nucleófilos en condiciones apropiadas produce el compuesto de fórmula general 43. La transformación adicional en compuestos de fórmula general 46 ocurre como se describe en el Esquema 9.

En el esquema 10, las variables R, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, X², X³ son como se define en el presente documento.

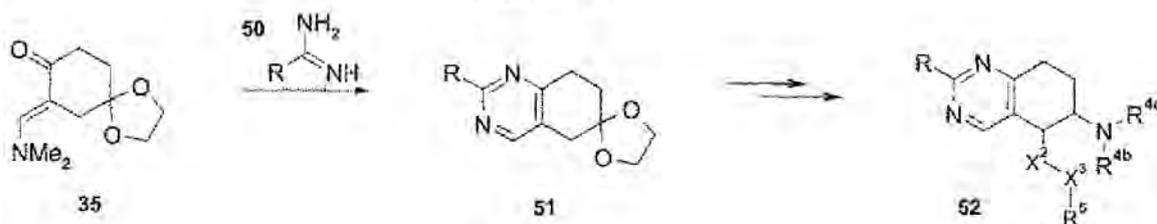
Esquema 11:



5 Como se muestra en el esquema 11, la condensación del compuesto de fórmula general 35 con un reactivo de fórmula general 49 y acetato de amoníaco en ácido acético a reflujo da el compuesto de fórmula general 47, que puede transformarse adicionalmente en compuestos de fórmula general 48.

10 En el esquema 11, las variables R, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, X², X³ son como se define en el presente documento.

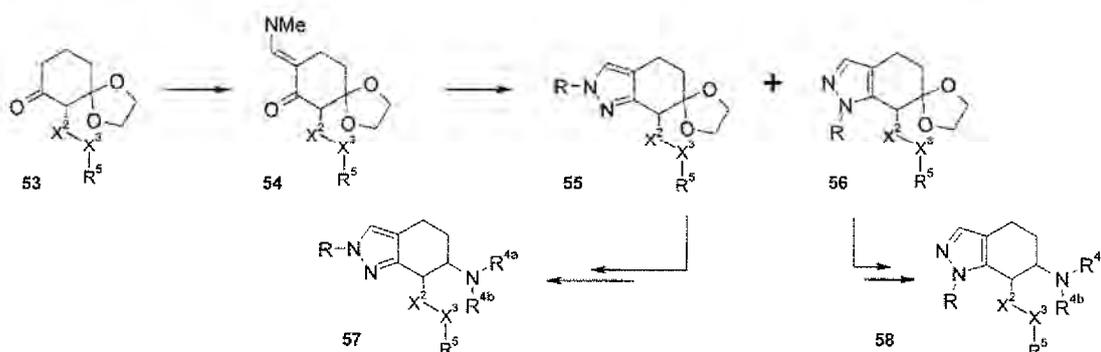
Esquema 12:



15 Como se muestra en el esquema 12, la ciclocondensación del intermedio de fórmula general 35 con los 1,3-nucleófilos de fórmula general 50 en presencia de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas tales como KOH, NaOH, NaHCO₃, etóxido de sodio, metóxido de sodio, trietilamina y diisopropil etil amina en un disolvente alcohólico, preferentemente etanol o metanol, a una temperatura de aproximadamente 20 ° a 80 °C produce el compuesto de fórmula general 51, que puede transformarse adicionalmente para dar compuestos de fórmula general 52.

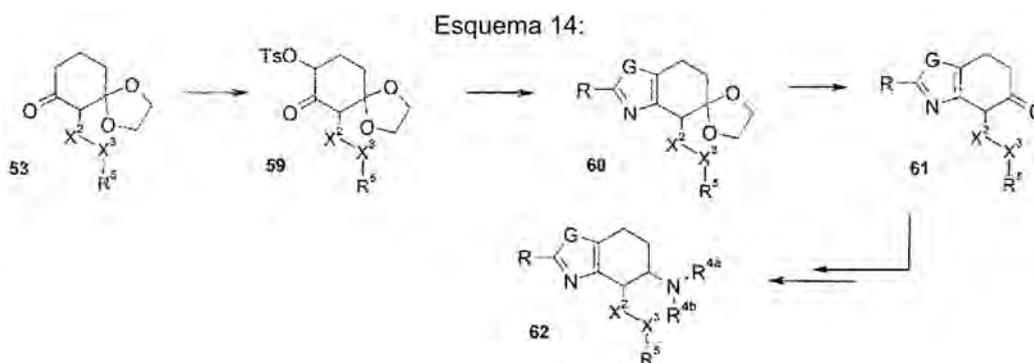
20 En el esquema 12, las variables R, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, X², X³ son como se define en el presente documento.

Esquema 13:



25 Como se muestra en el esquema 13, el intermedio de fórmula general 53 fácilmente puede someterse a condensación con acetal de dimetilformamida de dimetilo para dar el compuesto de fórmula general 54, que reacciona con diferentes nucleófilos de fórmula general H₂N-NH-R en un disolvente alcohólico, preferentemente metanol o etanol, a una temperatura de aproximadamente 20° a 80 °C para producir los compuestos de fórmula general 55 y 56. Los compuestos 55 y 56 pueden transformarse en compuestos de fórmula general (I) como se representa en los esquemas previos.

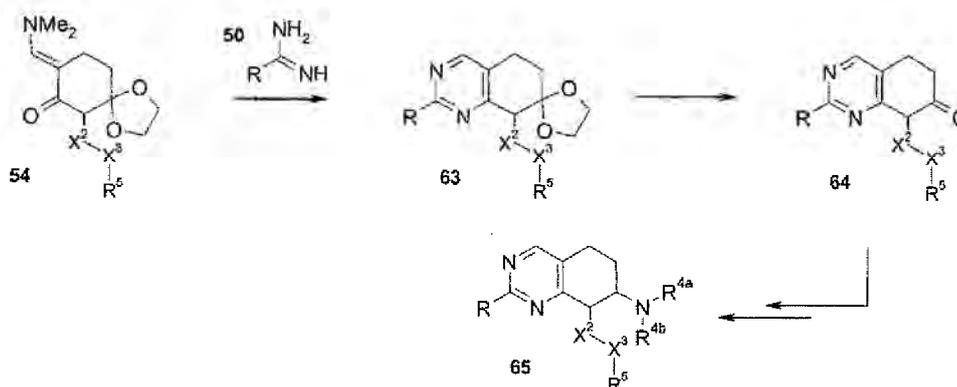
30 En el esquema 13, las variables R, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, X², X³ son como se define en el presente documento.



Como se muestra en el esquema 14, la reacción del compuesto de fórmula general 53 con hidroxil(tosiloxi)yodobenceno da el compuesto de fórmula 59, el cual reacciona con 1,3-nucleófilos en condiciones apropiadas para producir el compuesto de fórmula general 60. La transformación adicional en compuestos de fórmula general 62 ocurre como se describe en los esquemas previos.

En el esquema 14, las variables R, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, X², X³ son como se define en el presente documento.

Esquema 15:

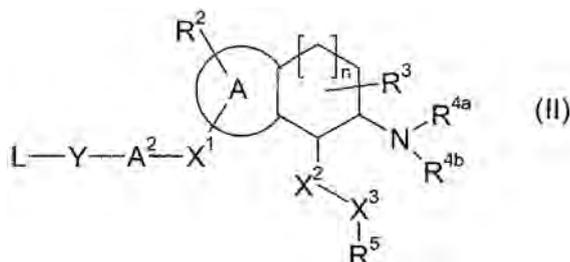


Como se muestra en el esquema 15, la ciclocondensación del intermedio de fórmula general 54 con los 1,3-nucleófilos de fórmula general 50 en presencia de bases orgánicas o inorgánicas adecuadas tales como KOH, NaOH, NaHCO₃, etóxido de sodio, metóxido de sodio, trietilamina y diisopropil etil amina en un disolvente alcohólico, preferentemente etanol o metanol, a una temperatura de aproximadamente 20° a 80 °C produce el compuesto de fórmula general 63, que además puede transformarse para dar compuestos de fórmula general 65 como se describe en los esquemas previos.

En el esquema 15, las variables R, R^{4a}, R^{4b}, R⁵, X², X³ son como se define en el presente documento.

Las sales de adición ácida de los derivados de aminotetralina de fórmula (I) se preparan de manera habitual mezclando la base libre con un ácido correspondiente, opcionalmente en solución en un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol, etanol o propanol, un éter, tal como éter de metil terc-butilo o éter de diisopropilo, una cetona, tal como acetona o cetona de metil etilo, o un éster, tal como acetato de etilo.

Los derivados de aminotetralina de fórmula (II)



donde L es un grupo amino protector seleccionado de alquilcarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, terc-butilcarbonilo), arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilcarbonilo), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo), ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido (por ejemplo fenoxicarbonilo) o arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, Y es NR⁹ y A², X¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n se definen como anteriormente son útiles como intermedios en la preparación de inhibidores de GlyT1, en particular aquellos de fórmula (I).

Los grupos amino protectores adecuados se conocen bien en la técnica tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Los compuestos de fórmula (I) son capaces de inhibir la actividad del transportador de glicina, en particular el transportador 1 de glicina (GlyT1).

La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad del transportador de glicina, en particular la actividad de GlyT1, puede demostrarse por metodología conocida en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse células recombinantes hGlyT1c_5_CHO que expresan GlyT1c humano para medir la toma de glicina y su inhibición (IC₅₀) por un compuesto de fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula (I) aquellos que se prefieren son los que logran una inhibición eficaz a bajas concentraciones. En particular, se prefieren los compuestos de fórmula (I) que inhiben el transportador 1 de glicina (glut1) a un nivel de IC₅₀ < 1 µMol, más preferentemente a un nivel de IC₅₀ < 0,5 µMol, en particular preferentemente a un nivel de IC₅₀ < 0,2 µMol y más preferentemente a un nivel de IC₅₀ < 0,1 µMol.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son por lo tanto útiles como productos farmacéuticos.

La presente invención por lo tanto se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo inerte y un compuesto de fórmula (I).

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para inhibir el transportador de glicina GlyT1.

El receptor de NMDA es central para un amplio intervalo de procesos del SNC y su papel se ha descrito en una diversidad de enfermedades en humanos u otras especies. Los inhibidores de GlyT1 ralentizan la eliminación de glicina de las sinapsis, provocando que se eleve el nivel de glicina sináptica. Esto a su vez aumenta la ocupación del sitio de unión a glicina en el receptor de NMDA, que aumenta la activación del receptor de NMDA siguiendo a la liberación de glutamato del terminal presináptico. Los inhibidores del transporte de glicina y en particular los inhibidores del transportador de glicina GlyT1 se sabe de esta manera que son útiles en el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Además, los receptores de glicina A juegan un papel en una diversidad de enfermedades en humanos u otras especies. El aumento de las concentraciones extracelulares de glicina inhibiendo el transporte de glicina puede potenciar la actividad de los receptores de glicina A. Los inhibidores del transporte de glicina y en particular los inhibidores del transportador de glicina GlyT1 son de esta manera útiles tratando una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

La presente invención por lo tanto se refiere además al uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.

De acuerdo con una realización particular, el trastorno se asocia a la disfunción de neurotransmisión glicinérgica o glutamatérgica.

De acuerdo con otra realización particular adicional, el trastorno es uno o más de las siguientes afecciones o enfermedades: esquizofrenia o un trastorno psicótico que incluye esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o no diferenciada), trastorno esquizofrénico, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una condición médica general y trastorno psicótico inducido por sustancias, incluyendo tanto los síntomas positivo como negativo de esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluyendo demencia (asociado a enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multi-infarto, traumatismo, problemas vasculares o ictus, enfermedad de VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras condiciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deficiencia cognitiva incluyendo deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad incluyendo trastorno por estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno por estrés post-traumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debida a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (incluyendo delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias que

incluyen alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimenticios compulsivos; trastornos bipolares, trastornos del humor que incluyen trastornos depresivos; depresión incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (PMS) y trastorno disfórico premenstrual (PDD),
 5 trastornos del humor debido a una condición médica general, y trastornos del humor inducidos por sustancias; trastornos de aprendizaje, trastorno de desarrollo penetrante incluyendo trastorno autístico, trastornos de déficit de atención incluyendo trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD) y trastorno de conducta; trastornos de movimiento, incluyendo acinesias y síndromes acinéticos-rígidos (incluyendo enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia de
 10 múltiples sistemas, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsonismo-ALS y calcificación de ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicación (tal como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome maligno neuroleptico, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicación), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados a espasticidad muscular o debilidad incluyendo
 15 temblores; discinesias [incluyendo temblor (tal como temblor por reposo, temblor postural y temblor intencional), corea (tal como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), mioclonía (incluyendo mioclonía generalizada y mioclonía focal), tics (incluyendo tics simples, tics complejos y tics sintomáticos), y distonía (incluyendo distonía generalizada tal como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroximal, y
 20 distonía focal tal como blefaroespasmó, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, distonía por calambre distónico de escritor y hemipléjica)]; incontinencia urinaria; daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deterioro y pérdida auditiva, y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño incluyendo insomnio y narcolepsia.

25 De acuerdo con una realización particular adicional, el trastorno es dolor, en particular dolor crónico y especialmente dolor neuropático.

El dolor puede clasificarse como dolor agudo y crónico. El dolor agudo y el dolor crónico difieren en su etiología, patofisiología, diagnóstico y tratamiento.

30 El dolor agudo, el cual ocurre después de una lesión tisular, es auto-limitante, sirve como una alerta para el daño tisular en marcha y siguiendo a la reparación del tejido generalmente disminuye. Hay síntomas psicológicos mínimos asociados al dolor agudo aparte de la ansiedad leve. El dolor agudo es de naturaleza nociceptiva y se produce después de la estimulación química, mecánica y térmica de receptores de dolor A-delta y C-polimodales.

35 El dolor crónico, por otra parte, no tiene función biológica protectora. En lugar de ser el síntoma del daño tisular es una enfermedad en sí mismo. El dolor crónico es implacable y no se autolimita y puede persistir durante años, quizás décadas después de la lesión inicial. El dolor crónico puede ser refractario a muchos regímenes de tratamiento. Los síntomas psicológicos asociados al dolor crónico incluyen ansiedad crónica, miedo, depresión,
 40 insomnio y deterioro de la interacción social. El dolor crónico no maligno es predominantemente de naturaleza neuropática e implica daño al sistema nervioso periférico o central.

El dolor agudo y el dolor crónico están causados por diferentes procesos neuro-fisiológicos y por lo tanto tienden a responder a diferentes tipos de tratamiento. El dolor agudo puede ser de naturaleza somática o visceral. El dolor
 45 somático tiende a ser un dolor bien localizado, constante y se describe como punzante, doloroso, pulsante o permanente. El dolor visceral, por otra parte, tiende a ser vago en su distribución, de naturaleza paroxística y usualmente se describe como profundo, doloroso, de naturaleza opresora o que produce cólicos. Los ejemplos de dolor agudo incluyen dolor post-operatorio, dolor asociado a traumatismo y al dolor de artritis. El dolor agudo generalmente responde al tratamiento con opioides o fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.

50 El dolor crónico, a diferencia del dolor agudo, se describe como ardiente, eléctrico, con hormigueo y de naturaleza punzante. Puede ser de presentación continuo o paroxístico. Lo característico del dolor crónico son alodinia e hiperalgesia crónicas. La alodinia es dolor que resulta de un estímulo que normalmente no produce una respuesta dolorosa, tal como un toque suave. La hiperalgesia es una sensibilidad aumentada a un estímulo normalmente
 55 doloroso. La hiperalgesia primaria ocurre inmediatamente en el área de la lesión. La hiperalgesia secundaria ocurre en el área no dañada circundante a la lesión. Los ejemplos de dolor crónico incluyen síndrome de dolor regional complejo, dolor con origen de neuropatías periféricas, dolor post-operatorio, dolor de síndrome de fatiga crónica, dolor de cabeza del tipo tensión, dolor con origen en lesión de nervio mecánico y dolor severo asociado a enfermedades tales como cáncer, enfermedades metabólicas, enfermedad viral neurotrópica, neurotoxicidad,
 60 inflamación, esclerosis múltiple o cualquier dolor con origen como consecuencia de o asociado a estrés o enfermedad depresiva.

Aunque los opioides son baratos y eficaces, durante su uso se producen efectos secundarios que potencialmente amenazan la vida, más notablemente depresión respiratoria y rigidez muscular. Adicionalmente, las dosis de
 65 opioides que pueden administrarse están limitadas por náuseas, emesis, constipación, prurito y retención urinaria, que generalmente da como resultado que los pacientes elijan recibir un control del dolor subóptimo en lugar de sufrir

estos efectos secundarios angustiantes. Adicionalmente, estos efectos secundarios generalmente dan como resultado que los pacientes requieran hospitalización extendida. Los opioides son altamente adictivos y son fármacos reglamentados en muchos territorios.

5 Los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles en el tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión incluyendo depresión unipolar, depresión estacional y depresión post-parto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del aprendizaje, trastorno de desarrollo persuasivo que incluye trastorno autístico, trastornos de déficit de atención que incluye trastorno de déficit de atención e hiperactividad, trastornos de tic que incluyen trastorno de Tourette, trastornos de ansiedad que incluyen fobia y trastorno de estrés post-traumático, trastornos cognitivos asociados a demencia, demencia por SIDA, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington, espasticidad, mioclonía, espasmo muscular, tinnitus y deterioro y pérdida auditiva son de particular importancia.

10 Los trastornos cognitivos particulares son demencia, delirio, trastornos amnésicos y deterioro cognitivo que incluye deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Los trastornos de ansiedad particulares son trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo-compulsivo y ataque de pánico.

20 La esquizofrenia o patologías de psicosis particulares son esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada y trastornos inducidos por sustancias.

Los trastornos neurológicos particulares que pueden tratarse con los compuestos de fórmula (I) incluyen en particular un trastorno cognitivo tal como demencia, deterioro cognitivo, trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Los trastornos psiquiátricos particulares que pueden tratarse con los compuestos de fórmula (I) incluyen en particular un trastorno de ansiedad, un trastorno del humor tal como depresión o un trastorno bipolar, esquizofrenia, un trastorno psicótico.

30 En el contexto del tratamiento, el uso de acuerdo a la invención de los compuestos de fórmula (I) implica un método. En este método, se administra una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), como regla formulado de acuerdo a la práctica farmacéutica y veterinaria, al individuo tratarse, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano. Si tal tratamiento se indica, y de qué forma ha de tener lugar, depende del caso individual y es objeto de evaluación médica (diagnóstico) que tiene en consideración los signos, síntomas y/o anomalías que estén presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o anomalías particulares, y otros factores.

40 Como regla, el tratamiento se efectúa por medio de la administración diaria única o repetida, donde sea apropiado junto, o alternando, con otros fármacos o preparaciones que contienen fármacos.

La invención también se refiere a la fabricación de composiciones farmacéuticas para tratar a un individuo, preferentemente un mamífero, en particular un ser humano. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo inerte (por ejemplo un excipiente farmacéuticamente aceptable) junto con al menos un compuesto de acuerdo con la invención y, donde sea apropiado, otros fármacos. Estas composiciones pueden, por ejemplo, administrarse oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasalmente.

50 Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas adecuadas son formas medicinales sólidas, tales como polvos, gránulos, comprimidos, en particular comprimidos recubiertos, grajeas, bolsitas, sellos, comprimidos recubiertos con azúcar, cápsulas, tal como cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios o formas medicinales vaginales, formas medicinales semisólidas, tales como ungüentos, cremas, hidrogeles, pastas o emplastos, y también formas medicinales líquidas, tal como soluciones, emulsiones, en particular emulsiones aceite en agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyecciones y preparaciones para infusión, y gotas para los ojos y gotas para los oídos. También pueden usarse dispositivos de liberación implantados para la administración de inhibidores de acuerdo con la invención. Adicionalmente, también es posible usar liposomas o microesferas.

60 Cuando se producen las composiciones, los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan o diluyen opcionalmente con uno o más vehículos (excipientes). Los vehículos (excipientes) pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, vehículos o medio para el compuesto activo.

Los vehículos adecuados (excipientes) se listan en las monografías medicinales de especialistas. Adicionalmente, las formulaciones pueden comprender sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de humectación; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizantes de emulsión; formadores de películas; formadores de gel; agentes enmascaramiento de olor; correctores de sabor; resina; hidrocoloides; disolventes; solubilizantes; agentes

neutralizantes; aceleradores de difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes que permiten a la piel recuperar/conservar su contenido graso; materiales en bruto para ungüentos, cremas o aceites; derivados de siliconas; auxiliares para esparcir; estabilizantes; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares de comprimidos, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propulsores; agentes de secado; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación respecto a esto está basada en el conocimiento especializado como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Enciclopedia de sustancias auxiliares para farmacia, cosméticos y campos relacionados], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996.

10 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser adecuados para combinar con otros agentes terapéuticos.

Por lo tanto, la presente invención también proporciona:

- 15 i) una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con uno o más agentes terapéuticos adicionales;
- ii) una composición farmacéutica que comprende un producto de combinación como se define en i) anteriormente y al menos un vehículo, diluyente o excipiente;
- iii) el uso de una combinación como se define en i) anteriormente) en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección como se define en el presente documento;
- 20 iv) una combinación como se define en i) anteriormente para utilizar en el tratamiento o la prevención de un trastorno, enfermedad o afección como se define en el presente documento;
- v) un conjunto de elementos para usar en el tratamiento de un trastorno, enfermedad o afección como se define en el presente documento, que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmula (I) y una o más formas de dosificación adicionales comprendiendo cada una uno o más agentes terapéuticos adicionales para una administración terapéutica simultánea,
- 25 vi) una combinación como se define en i) anteriormente para usar en terapia;
- vii) una combinación como se define en i) anteriormente para tratar o prevenir un trastorno, enfermedad o afección como se define en el presente documento.

30 Las terapias de combinación de la invención pueden administrarse adjuntamente. Por administración adjunta se entiende la administración simultánea o superpuesta de cada uno de los componentes en forma de composiciones farmacéuticas o dispositivos separados. este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina generalmente por aquellos expertos en la materia y en el presente documento administración terapéutica adjunta; también se conoce como administración terapéutica complementaria. Cualquiera de los regímenes de tratamiento en los cuales un paciente recibe una administración terapéutica por separado pero simultánea o superpuesta de los compuestos de fórmula (I) y al menos un agente terapéutico adicional, y todos ellos, se encuentran dentro del alcance de la presente invención. En una realización de administración terapéutica adjunta como se describe en el presente documento, típicamente se estabiliza a un paciente con la administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un período de tiempo y después este recibe una administración de otro componente.

40 Las terapias de combinación de la invención también pueden administrarse simultáneamente. Por administración simultánea se entiende un régimen de tratamiento donde los componentes individuales se administran juntos, ya sea en forma de una única composición farmacéutica o un único dispositivo que comprende o que contiene ambos componentes, o como composiciones o dispositivos por separado, cada uno de los cuales comprende a uno de los componentes, administrados de manera simultánea. Tales combinaciones de componentes individuales separados para la administración simultánea de una combinación se pueden proporcionar en la forma de un conjunto de elementos.

50 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. La invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para usar en la administración terapéutica de coadyuvantes para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

55 En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica de coadyuvantes para tratar un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I). La invención también proporciona al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica adjunta para tratar un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I).

60 La invención proporciona además el uso de una combinación de compuestos de fórmula (I) y al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además una combinación de compuestos de fórmula (I) y al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno

psicótico. La invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para utilizar en la administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona además al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En aspectos adicionales, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I) y al menos un estabilizador del estado de ánimo o un agente antimaníaco, el uso de una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I) y al menos un estabilizador del estado de ánimo o un agente antimaníaco en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno psicótico, y una composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I) y al menos un estabilizador del estado de ánimo o un agente antimaníaco para utilizar en el tratamiento de un trastorno psicótico.

Los agentes antipsicóticos incluyen fármacos antipsicóticos tanto típicos como atípicos. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos que son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida, y droperidol; fenotiazinas, como por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tiflupromazina, proclorperazina, y acetofenazina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiazepinas; dibenzodiazepinas; benzisoxazoles; dibenzotiazepinas; imidazolidinonas; benzo- tiazolil-piperazinas; triazinas tales como lamotrigina; dibenzoxazepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, como por ejemplo molindona; aripiprazol; y derivados de los mismos que poseen actividad antipsicótica.

Los ejemplos de marcas comerciales y proveedores de las fármacos antipsicóticas seleccionadas son los siguientes: clozapina (disponible bajo el nombre comercial CLOZARIL®, de Milan, Zenith Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible bajo el nombre comercial ZYPREX®, de Lilly); ziprasidona (disponible bajo el nombre comercial GEODON®, de Pfizer); risperidona (disponible bajo el nombre comercial RISPERDAL®, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible bajo el nombre comercial SEROQUEL®, de AstraZeneca); haloperidol (disponible bajo el nombre comercial HALDOL®, de Ortho-McNeil); clorpromazina (disponible bajo el nombre comercial THORAZINE®, de SmithKline Beecham (GSK)); flufenazina (disponible bajo el nombre comercial PROLIXIN®, de Apothecon, Copley, Schering, Teva, y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); tiotixeno (disponible bajo el nombre comercial NAVANE®, de Pfizer); trifluoperazina (10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina como diclorhidrato, disponible bajo el nombre comercial STELAZINA®, de Smith Klein Beckman); perfenazina (disponible bajo el nombre comercial TRILAFON®, de Schering); tioridazina (disponible bajo el nombre comercial MELLARIL®, de Novartis, Roxane, HiTech, Teva, y Alfarma); molindona (disponible bajo el nombre comercial MOBAN®, de Endo); y loxapina (disponible bajo el nombre comercial LOXITANE(D; from Watson). Además, pueden utilizarse benperidol (Glianimon®), perazina (Taxilan®) o melperona (Eenlazarpan®). Otras fármacos antipsicóticos incluyen promazina (disponible bajo el nombre comercial SPARINE®), triflupromazina (disponible bajo el nombre comercial VESPRI N®), clorprotixeno (disponible bajo el nombre comercial TARACTAN®), droperidol (disponible bajo el nombre comercial INAPSINE®), acetofenazina (disponible bajo el nombre comercial TINDAL®), proclorperazina (disponible bajo el nombre comercial COMPAZINE®), metotrimprazina (disponible bajo el nombre comercial NOZINAN®), pipotiazina (disponible bajo el nombre comercial PIPOTRIL®), ziprasidona, y hoperidona.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente adecuado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer. La invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para usar en la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente apropiado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente apropiado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I). La invención proporciona además al menos un agente apropiado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I).

La invención proporciona además el uso de una combinación de compuestos de fórmula (I) y al menos un agente adecuado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer. La invención proporciona además una combinación de compuestos de fórmula (I) y al menos un agente adecuado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal

como la enfermedad de Alzheimer para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer. La invención proporciona además el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente apropiado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en el

5 tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer. La invención proporciona además compuestos de fórmula (I) para utilizar en la administración terapéutica simultánea con al menos un agente apropiado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en el

10 tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer. La invención también proporciona el uso de al menos un agente adecuado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer. La invención proporciona además al menos un agente adecuado para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer.

15

Los ejemplos de agentes adecuados para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo tal como la enfermedad de Alzheimer que son útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: inhibidores de colinesterasa, agentes dirigidos hacia receptores nicotínicos o muscarínicos de acetilcolina, receptores de NMDA, formación de amiloides, disfunciones mitocondriales, actividad de calpaína asociada a enfermedad, inflamación neurológica, receptores del factor de necrosis tumoral, NF-kappaB, receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma, variante 4 de Apolipoproteína E (ApoE4), aumento de actividad del eje HPA asociado a enfermedad, descargas epilépticas, disfunción vascular, factores de riesgo vascular y estrés oxidativo.

20

Los inhibidores de colinesterasa adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen por ejemplo tacrina, donepezilo, galantamina y rivastigmina.

25

Los agentes dirigidos hacia los receptores de NMDA adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen por ejemplo memantina.

30

Los agentes que afectan el aumento de actividad del eje HPA adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen por ejemplo antagonistas de CRF1 o antagonistas de V1b.

35

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de dolor en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor. La invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para utilizar en la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de dolor en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor.

40

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de dolor en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I). La invención proporciona además al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor para la administración terapéutica adjunta para el tratamiento de dolor en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de fórmula (I).

45

La invención proporciona además el uso de una combinación de compuestos de fórmula (I) y al menos un agente adecuado para el tratamiento de dolor en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de dolor. La invención proporciona además una combinación de compuestos de fórmula (I) y al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de dolor. La invención proporciona además el uso de compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor en el tratamiento de dolor. La invención también proporciona compuestos de fórmula (I) para utilizar en la administración terapéutica simultánea con al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor en el

50 tratamiento de dolor. La invención también proporciona el uso de al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de dolor. La invención también proporciona al menos un agente apropiado para el tratamiento de dolor para la administración terapéutica simultánea con compuestos de fórmula (I) en el tratamiento de dolor.

55

Los ejemplos de agentes adecuados para el tratamiento de dolor que son útiles en la presente invención incluyen, pero se limitan a: AINE (fármacos antiinflamatorios no esteroideos), fármacos anticonvulsivos tales como carbamazepina y gabapentina, bloqueantes del canal de sodio, fármacos antidepresivos, cannabinoides y anestésicos locales.

60

65

Los agentes adecuados usados en combinación con los compuestos de la invención incluyen por ejemplo celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, paracetamol, tramadol, metadona, venlafaxina, imipramina, duloxetine, bupropion, gabapentina, pregabalina, lamotrigina, fentanilo, parecoxib, nefopam, remifentanilo, petidina, diclofenac, rofecoxib, nalbufina, sufentanilo, petidina, diamorfina y butorfanol.

5 Se apreciará por aquellos expertos en la materia que los compuestos de acuerdo con la invención se pueden utilizar de manera ventajosa en conjunto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, agentes antidepresivos tales como antagonistas de 5HT₃, agonistas de serotonina, antagonistas de NK-1, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (SNRI),
10 antidepresivos tricíclicos, antidepresivos dopaminérgicos, antagonistas de H₃, antagonistas de 5HT_{1A}, antagonistas de 5HT_{1B}, antagonistas de 5HT_{1D}, agonistas de D₁, agonistas de M₁ y/o agentes anticonvulsivos, así como potenciadores de la cognición.

15 Los antagonistas de 5HT₃ adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen por ejemplo ondansetron, granisetron, metoclopramida.

Los agonistas de serotonina adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen sumatriptan, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

20 Los SSRI adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

Los SNRI adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen venlafaxina y reboxetina.

25 Los antidepresivos tricíclicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

30 Los antidepresivos dopaminérgicos adecuados que pueden usarse en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropion y aminaptina.

Los agentes anticonvulsivos adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen por ejemplo divalproex, carbamazepina y diazepam.

35 Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla.

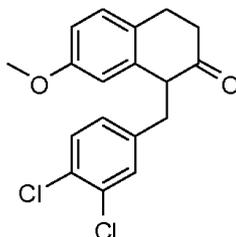
Los compuestos se caracterizaron por espectroscopia de masas, generalmente se grabaron a través de HPLC-EM en un gradiente rápido sobre material C18 (modo de ionización por electropulverización (ESI)).

40 Ejemplos de Preparación

Todos los compuestos finales tienen configuración cis en el núcleo tetrahidronaftaleno si no se indica lo contrario.

45 Ejemplo 1: éster etílico del ácido [7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-carbámico

1.1 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona;

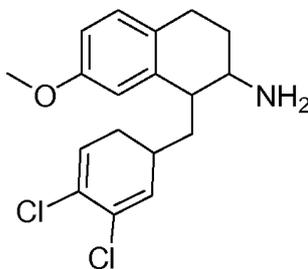


50 Se disolvieron 15 g (85 mmol) de 7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona en 200 ml de MeOH seco en nitrógeno. Después se añadieron 6,66 g (94 mmol) de pirrolidina gota a gota y lentamente y el color cambió. La mezcla se agitó durante una h. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se disolvió en MeCN. A 5 °C se añadieron 22,5 g (94 mmol) de 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno disuelto en MeCN y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se mezcló con MeOH/CH₂Cl₂/H₂O 1:1:1 (50 ml, 50 ml, 50 ml) y se añadieron 10 ml de ácido glacial. La mezcla se agitó durante la noche. Tratamiento: La mezcla de reacción se colocó en agua helada y se extrajo 3x con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 1x con solución de NaHCO₃ y 1x con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó. El

residuo (31,5 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con heptano/EtOAc 2:1. Se obtuvieron 24,1 g (71,7 moles, 84 %) del producto.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 335,1 Calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2O_2$ = 334,05.

5 1.2 Clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;



10 A 5,2 g (15,5 mmol) de 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona en MeOH se añadió reactivo acetato de amonio (12,0 g, 155 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,46 g, 23,3 mmol) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 4 d a TA. El disolvente se redujo al vacío y se extrajo con EtOAc después de la adición de agua. La capa orgánica se lavó con NaCl, se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en iPrOH y se

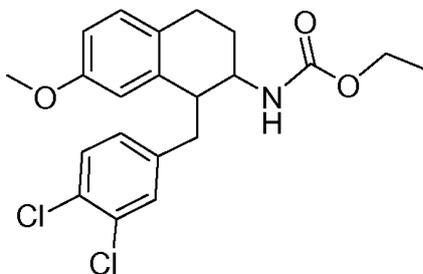
15 añadió HCl en iPrOH (6 N). Después de la cristalización durante la noche la sal de HCl se separó del licor madre y se transfirió a la base libre con NaOH (1 N). Se obtuvo un aceite que después del tratamiento con HCl dio el producto cis (1,95 g, 5,80 mmol, 37,4 %) después de la cristalización. El licor madre contenía una mezcla cis/trans del producto.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 336,2 Calculado para $C_{18}H_{19}Cl_2NO$ = 336,26.

20 1.3 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo

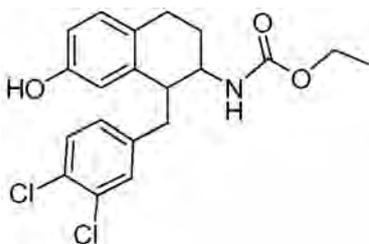
A clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (1,95 g, 5,80 mmol) en piridina (10 ml) se añadió el clorformiato de etilo (1,00 g, 9,28 mmol) lentamente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se redujo al vacío y se extrajo con CH_2Cl_2 después de la adición de HCl (1 N). La capa orgánica se lavó con HCl (1 N), solución de $NaHCO_3$, y solución de NaCl, después se secó sobre

25 $MgSO_4$ y el disolvente se retiró. El producto se obtuvo como un aceite naranja que precipitó después de unas pocas horas (2,10 g, 5,14 mmol, 89 %).



30 ESI-EM $[M+H]^+$ = 408,2 Calculado para $C_{21}H_{23}Cl_2N_2O_3$ = 407,11.

1.4 1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo;

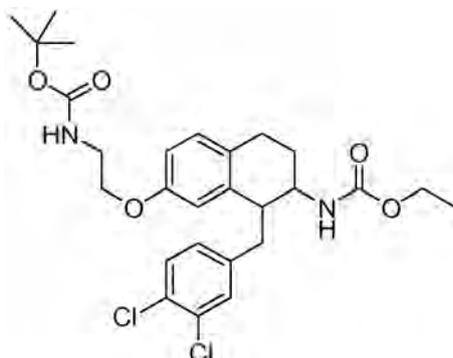


35 Se disolvió 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (2,1 g, 5,14 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) y se añadió BBr_3 (3,87 g, 15,4 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con solución de $NaHCO_3$ y solución de NaCl, luego se secó sobre $MgSO_4$ y el disolvente se retiró. El producto se

40 obtuvo como un aceite marrón (2,05 g, 5,14 mmol, 100 %).

ESI-EM $[M+H]^+$ = 394,1 Calculado para $C_{20}H_{21}Cl_2NO_3$ = 393,09.

1.5 éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



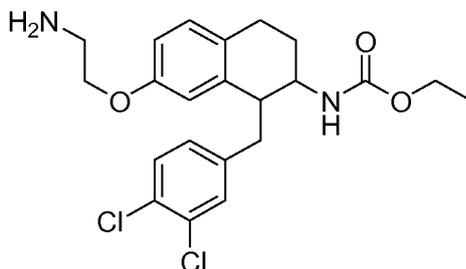
5 Se suspendió NaH (55 % en parafina, 34,5 mmol) en DMA (80 ml) y se añadió 1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (6,80 g, 17,3 mmol) disuelto en DMA (40 ml). La mezcla se agitó durante otra hora. Luego se añadió el bromuro en porciones y la mezcla se agitó durante 3 d a TA. La mezcla de reacción se añadió a NaCl parcialmente concentrado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O, solución de
10 NaCl, luego se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró. Se retiró algo de DMA con una bomba de aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea usando gel de sílice y CH₂Cl₂/ MeOH 98:2. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (9,27 g, 17,3 mmol, 100 %) que se solidificó después de unas pocas horas. ESI-EM [M+H⁺] = 481,1 Calculado para C₂₇H₃₄Cl₂N₂O₅ = 536,18.

15 Ejemplo 2:

1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo

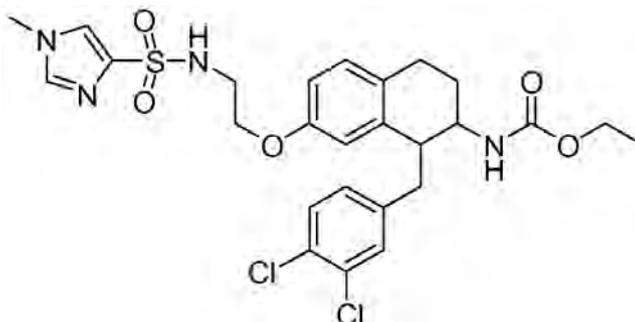
2.1 Clorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo

20



25 Se disolvió éster etílico del ácido [7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (9,27 g, 17,3 mmol) ejemplo 1 en CH₂Cl₂ (200 ml) y se añadió HCl en iPrOH (6 N). La reacción se agitó a TA durante la noche después de lo cual un sólido precipitó. A la mezcla de reacción se añadió éter dietílico y la sal de HCl que precipitó se separó mediante filtración para dar el producto final como un sólido (5,85 g, 12,3 mmol, 72 %). ESI-EM [M+H⁺] = 437,1 Calculado para C₂₂H₂₆Cl₂N₂O₃ = 436,13

30 2.2 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo

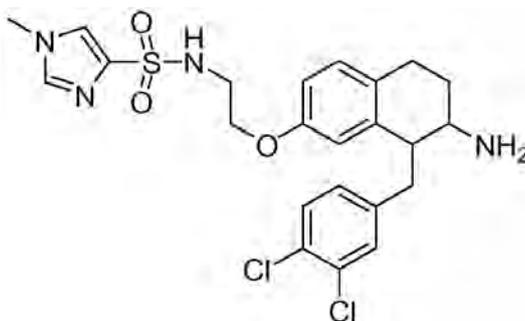


Se disolvió clorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (100 mg, 0,229 mmol) y DMAP (27,9 mg, 0,229 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se añadió cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (41,3 mg, 0,229 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después de la adición de H₂O las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con HCl (1 N), solución de NaHCO₃ y solución de NaCl, luego se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró. Al residuo se añadió EtOAc/ éter dietílico (1:1), se agitó, y el precipitado se separó mediante filtración para obtener un sólido marrón de producto (100 mg).

ESI-EM [M+H⁺] = 581,5 Calculado para C₂₆H₃₀Cl₂N₄O₅S = 580,13.

10 Ejemplo 3:

Clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



15

Se sometió 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (1,00 g, 1,72 mmol) ejemplo 2 a reflujo en 25 g de EtOH/ 20 % KOH durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió una solución parcialmente concentrada de NaCl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavó con solución de NaCl, luego se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró. Se encontró que una cantidad significativa estaba unida al MgSO₄ y por lo tanto la separación/ extracción adicional con H₂O/ CH₂Cl₂ y secado sobre Na₂SO₄ resultó en un aceite amarillo (830 mg). Este residuo se disolvió en un poco de MeOH, se añadió HCl (1 N), y el producto final (650 mg, 1,19 mmol, 69 %) se separó mediante filtración.

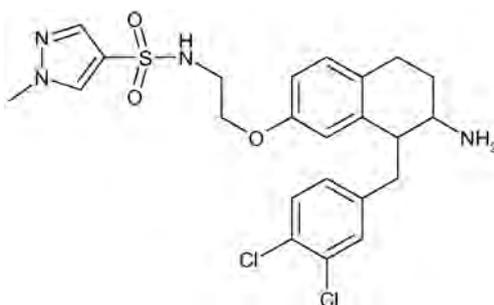
ESI-EM [M+H⁺] = 509,1 Calculado para C₂₃H₂₆Cl₂N₄O₃S = 508,11.

25

Ejemplo 4:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;

30



Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico análogamente a ejemplo 3 usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

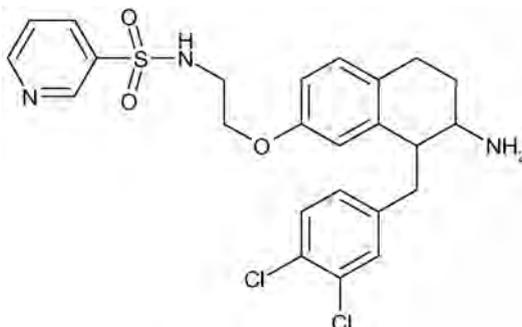
ESI-EM [M+H⁺] = 509,1 Calculado para C₂₃H₂₆Cl₂N₄O₃S = 508,11.

35

Ejemplo 5:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido piridin-3-sulfónico

5

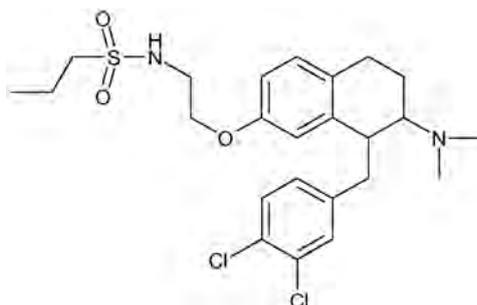


Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido piridin-3-sulfónico análogamente a ejemplo 3 usando cloruro de piridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

10

ESI-EM $[M+H]^+$ = 506,1 Calculado para $C_{24}H_{25}Cl_2N_3O_3S$ = 505.

Ejemplo 6:



15

Se disolvió N-(2-(7-Amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)propan-1-sulfonamida (ejemplo 8) (66,0 mg, 0,140 mmol), paraformaldehído (7,63 mg, 0,254 mmol) y ácido fórmico (21,6 mg, 0,469 mmol) en etanol (5 ml) y se sometió a reflujo durante 4 h. El disolvente se redujo y al residuo se añadió NaOH (1 N). Después de la extracción con CH_2Cl_2 las capas orgánicas se lavaron con agua y solución saturada de NaCl, se secó con Na_2SO_4 , se filtró, y el disolvente se retiró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (CH_2Cl_2 / MeOH 97:7 -> 95:5). El producto final (15,0 mg, 0,028 mmol, 20 %) se obtuvo como una sal de HCl sólida marrón a partir de isopropanol tratado con HCl en isopropanol (6 N).

20

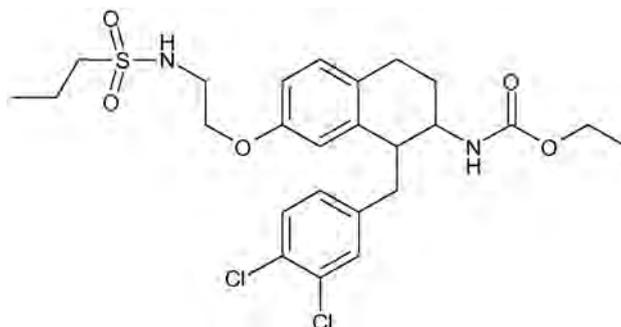
ESI-EM $[M+H]^+$ = 499,1 Calculado para $C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ = 498.

25

Ejemplo 7:

Éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico;

30

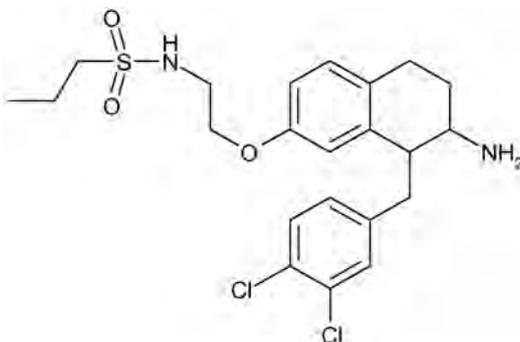


Se preparó éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-

metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. ESI-EM $[M+H]^+$ = 543,2 Calculado para $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ = 542

Ejemplo 8:

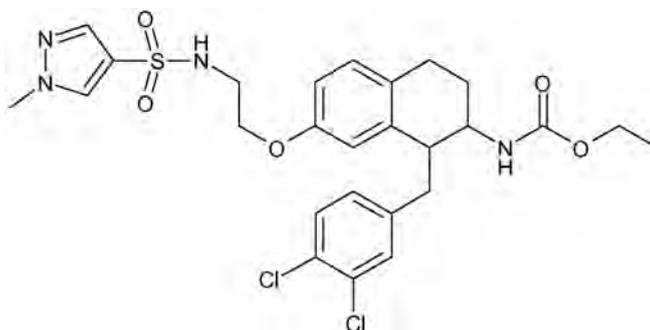
- 5 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico



- 10 Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 471,1 Calculado para $C_{22}H_{26}Cl_2N_2O_3S$ = 470

15 Ejemplo 9:

Éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

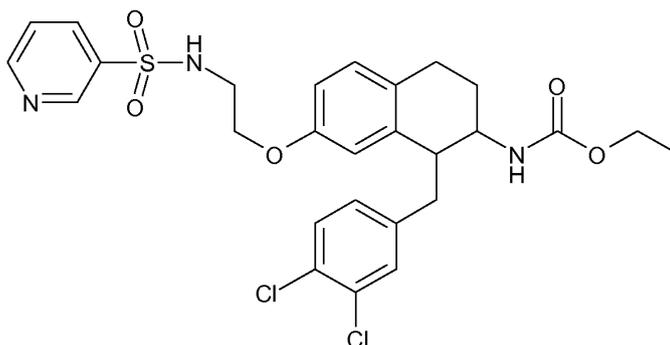


- 20 Se preparó éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 581,2 Calculado para $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_5S$ = 580

Ejemplo 10:

- 30 Éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico



Se preparó éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de piridin-3-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

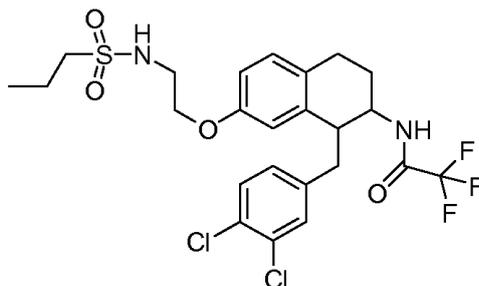
ESI-EM $[M+H]^+$ = 578,2 Calculado para $C_{27}H_{29}Cl_2N_3O_5S$ = 577

5

Ejemplo 11:

Clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-metilpropan-1-sulfonamida

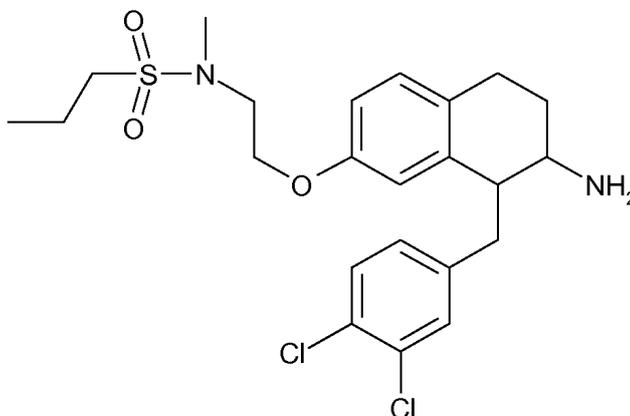
10 11.1 N-(1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



Se disolvió N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)propan-1-sulfonamida (ejemplo 3, 15 150 mg, 0,318 mmol) y trietilamina (32,2 mg, 0,318 mmol) en THF (10 ml) y se añadió anhídrido trifluoroacético (66,8 mg, 0,318 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 48 h. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo con agua y después se lavó con una solución de $NaHCO_3$ y una solución saturada de NaCl. Después de secar con $MgSO_4$ y eliminar el disolvente el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando $CH_2Cl_2/MeOH$ 98:2 para dar el producto final como un aceite incoloro que se solidificó después de un tiempo (80,0 mg, 0,141 mmol, 44 %).

20

11.2 Clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-metilpropan-1-sulfonamida



25

Se suspendió NaH (3,38 mg, 0,078 mmol, 55 % en aceite) en DMA (5 ml) y se añadió N-(1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(propilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-2,2,2-trifluoroacetamida (40 mg, 0,07 mmol) disuelta en DMA (4 ml) gota a gota. Después de agitar durante 1 h se añadió yodometano (10,5 mg, 0,074 mmol) disuelto en DMA (1 ml). Después de agitar durante otras 14 h la mezcla de reacción se añadió a una solución parcialmente concentrada de NaCl. La extracción con acetato de etilo, lavando de las capas orgánicas con agua y solución saturada de NaCl seguido de secar con Na_2SO_4 dio un residuo que se lavó con éter diisopropílico. La escisión del enlace amida se logró agitando el residuo con NaOH concentrado en agua y extracción posterior con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se evaporó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, acetonitrilo/ agua, 0,01 % de TFA). Después de transferir el producto a la sal HCl se obtuvo un sólido amarillo (11,0 mg, 0,021 mmol, 30 %).

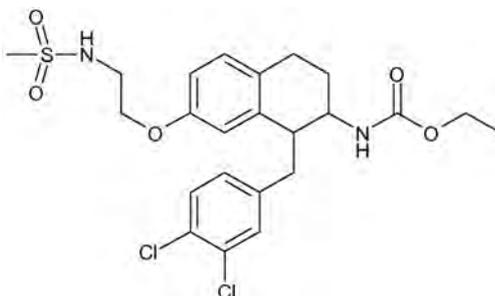
30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 485,2 Calculado para $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ = 484.

35

Ejemplo 12:

Éster etílico del ácido [1-(3,4-dicloro-bencil)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



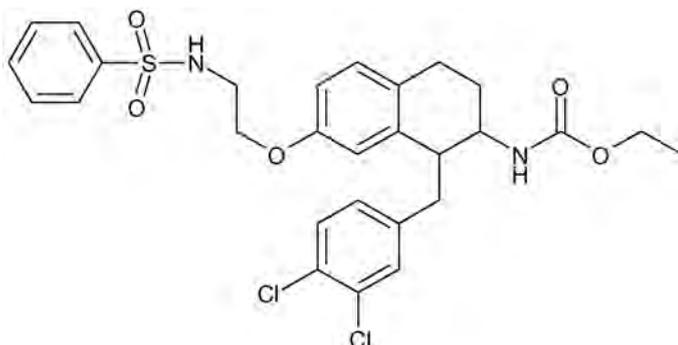
5

Se preparó éster etílico del ácido [1-(3,4-dicloro-bencil)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de metilsulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

10 ESI-EM $[M+H^+] = 515,1$ Calculado para $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O_5S = 514$

Ejemplo 13:

Éster etílico del ácido [7-(2-bencenosulfonilamino-etoxi)-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



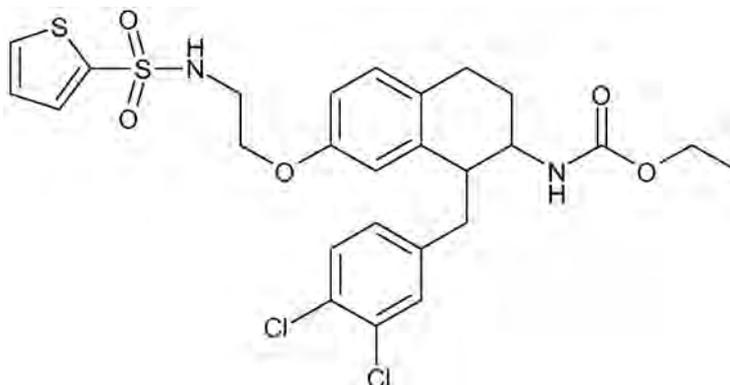
15

Se preparó éster etílico del ácido [7-(2-bencenosulfonilamino-etoxi)-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

20 ESI-EM $[M+H^+] = 577,2$ Calculado para $C_{28}H_{30}Cl_2N_2O_5S = 576$

Ejemplo 14:

Éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico



25

30

Se preparó éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-

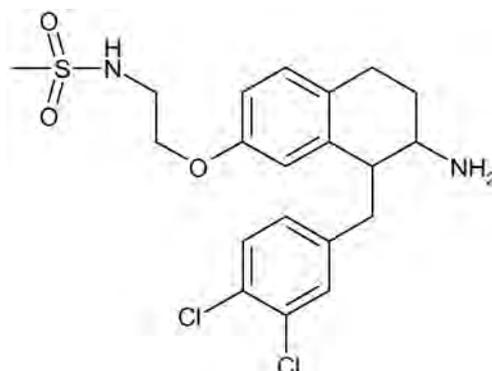
imidazol-4-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 583,1 Calculado para $C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_5S_2$ = 582

Ejemplo 15:

5

Clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida

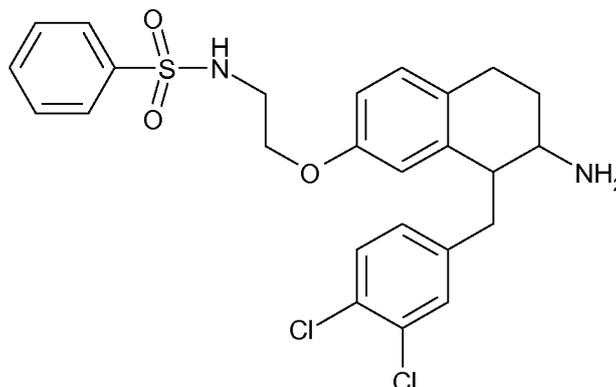


10 Se preparó N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de metilsulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. ESI-EM $[M+H]^+$ = 443,1 Calculado para $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_3S$ = 442

Ejemplo 16:

15

Clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-bencenosulfonamida

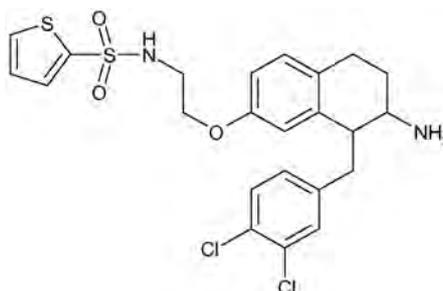


20 Se preparó N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-bencenosulfonamida análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de fenilsulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. ESI-EM $[M+H]^+$ = 505,1 Calculado para $C_{25}H_{26}Cl_2N_2O_3S$ = 504

Ejemplo 17:

25

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico



30

Se preparó {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tioen-2-sulfónico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de tiosulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

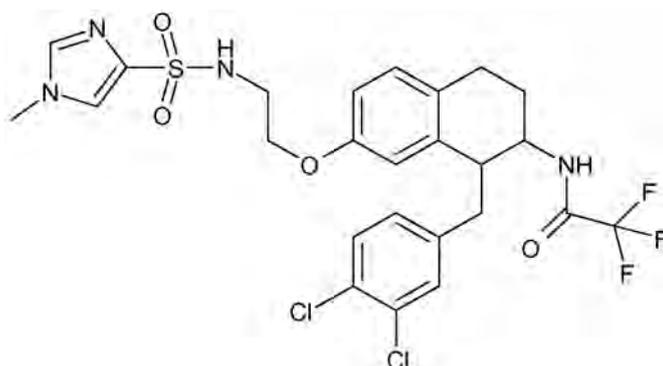
ESI-EM $[M+H]^+$ = 511,1 Calculado para $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3S_2$ = 510

5

Ejemplo 18:

N-{1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida

10



Se preparó N-{1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida análogamente al ejemplo 11 usando el producto del ejemplo 3 en lugar del ejemplo 8.

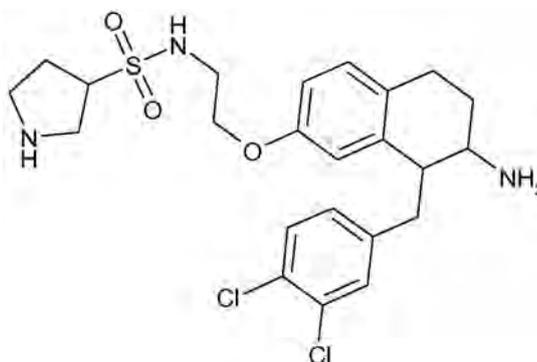
ESI-EM $[M+H]^+$ = 605,1 Calculado para $C_{25}H_{25}Cl_2F_3N_4O_4S$ = 604.

15

Ejemplo 19:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido Pirrolidin-3-sulfónico

20



Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido pirrolidin-3-sulfónico análogamente al ejemplo 3 usando 3-(clorosulfonil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (síntesis descrita en el documento WO2008075070) en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

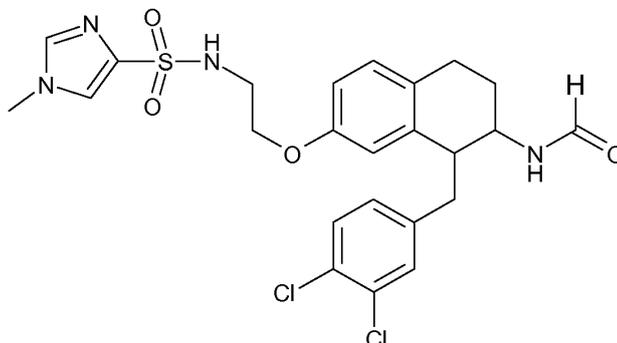
25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 498,2 Calculado para $C_{23}H_{29}Cl_2N_3O_3S$ = 497

Ejemplo 20:

{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-formilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

5

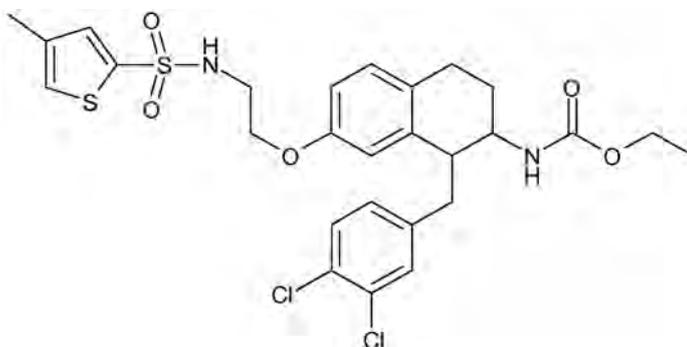


Se disolvió 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (ejemplo 3, 60,0 mg, 0,103 mmol) en THF (5 ml) y se añadió LiAlH_4 (7,83 mg, 0,206 mmol) a TA. El residuo se añadió a NaOH 2 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 y después con solución saturada de NaCl , se secó y evaporó. El producto se precipitó como una sal de HCl a partir de HCl 6 N en isopropanol y éter isopropílico para obtener el producto como una sal blanca (36 mg, 61 %). ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 537,1$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S} = 536$.

10

15 Ejemplo 21:

Éster etílico del ácido 1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(4-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico



20

Se preparó éster etílico del ácido 1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(4-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de 4-metilthiofen-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

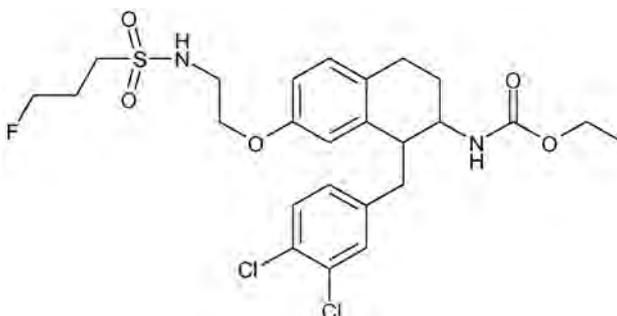
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 597,1$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2 = 596$

25

Ejemplo 22:

Éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(3-fluoro-propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

30



Se preparó éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(3-fluoro-propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de 3-fluoropropan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

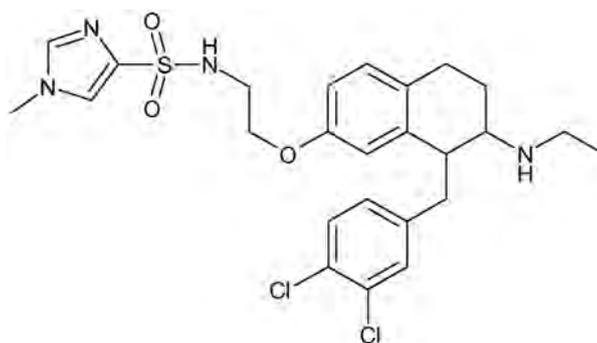
ESI-EM $[M+H]^+$ = 561,2 Calculado para $C_{25}H_{31}Cl_2FN_2O_5S$ = 560

5

Ejemplo 23:

{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

10



Se disolvió 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (ejemplo 3, 60,0 mg, 0,103 mmol) en diclorometano (5 ml) y acetaldehído (5,45 mg, 0,124 moles μ l) y se añadió filtro molecular de 3Å y la mezcla se agitó durante 3 h. Se añadió ácido acético (7,07 mg, 0,118 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 3 h. Se añadió MeOH (5 ml) y cianoborohidruro de sodio (14,8 mg, 0,236 mmol) y se agitó durante otras 14 h. Se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se lavó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna usando SiO_2 y CH_2Cl_2 / MeOH 95:5 \rightarrow 90:10. El producto se precipitó como una sal de HCl a partir de HCl 6N en isopropanol y éter isopropílico para obtener el producto como una sal blanca (17 mg, 25%).

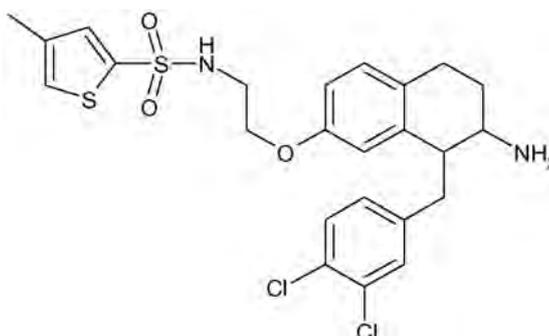
15

20

ESI-EM $[M+H]^+$ = 537,2 Calculado para $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_3S$ = 536

Ejemplo 24:

25 Clorhidrato de 4-metil-2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tioen-2-sulfónico



30 Clorhidrato de 4-metil-2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tioen-2-sulfónico se preparó análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de 4-metiltioen-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

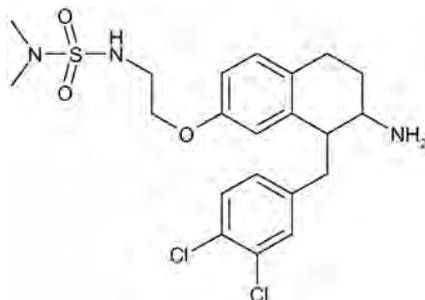
ESI-EM $[M+H]^+$ = 525,1 Calculado para $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3S_2$ = 524.

35

Ejemplo 25:

Clorhidrato de diamida del ácido N'-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N,N-dimetilsulfúrico

5



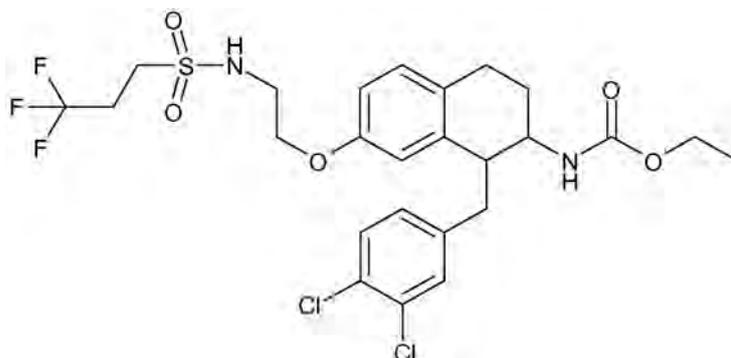
Se preparó clorhidrato de diamida del ácido N'-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N,N-dimetilsulfúrico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

10

ESI-EM $[M+H]^+$ = 472,1 Calculado para $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ = 471

Ejemplo 26:

15 Éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

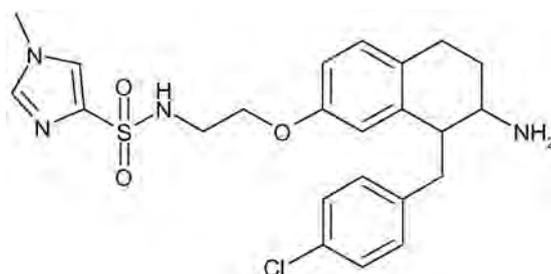


20 Se preparó éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de dimetilsulfamoilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 597,1 Calculado para $C_{25}H_{29}Cl_2F_3N_2O_5S$ = 596

25 Ejemplo 27:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



30

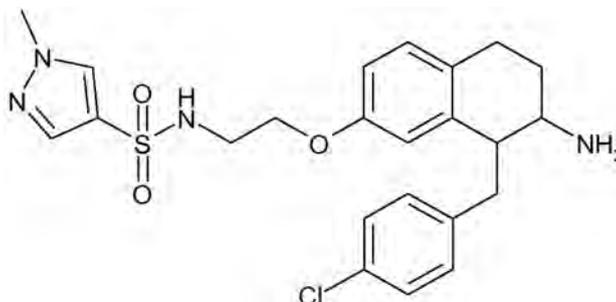
Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo y 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno en lugar de 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno.

35

ESI-EM $[M+H]^+$ = 475,1 Calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$ = 474

Ejemplo 28:

- 5 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

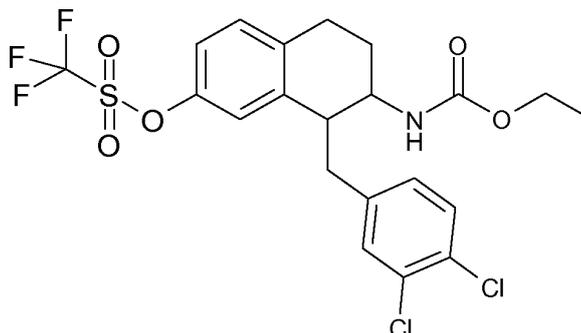


- 10 Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo y 4-(bromometil)-1-diclorobenceno en lugar de 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 475,1 Calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$ = 474

- 15 Ejemplo 29: trifluoroacetato de 7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

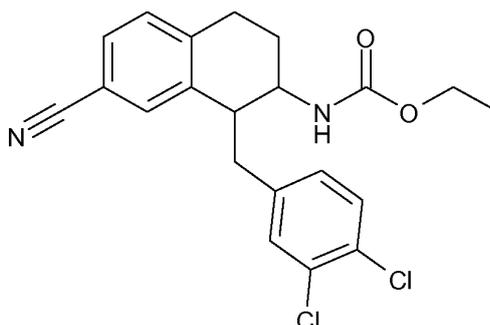
29.1 Trifluorometansulfonato de 8-(3,4-diclorobencil)-7-[(etoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo



- 20 Se disolvió 1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (700 mg, 1,775 mmol, compárese ejemplo 3d) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (761 mg, 2,13 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de trietilamina (0,495 ml, 3,55 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, gel de sílice). Rendimiento: 934 mg (100 %).

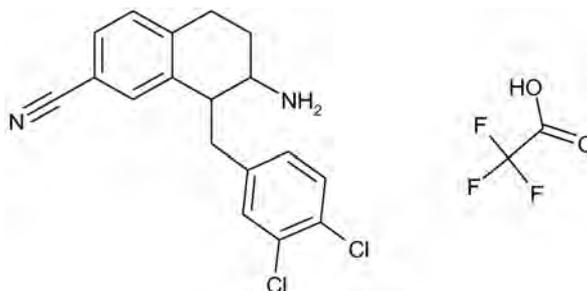
ESI-EM $[M+H]^+$ = 526 Calculado para $C_{21}H_{20}Cl_2F_3NO_5S$ = 525

- 30 29.2 [7-ciano-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo



Se calentó trifluorometansulfonato de 8-(3,4-diclorobencil)-7-[(etoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (250 mg, 0,475 mmol), cianuro de cinc (139 mg, 1,187 mmol) y tetraquitrifenilo paladio (82 mg, 0,071 mmol) en dimetilformamida (5 ml) en el microondas a 120 °C (100 W) en agitación durante 35 min. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se dividió entre acetato de etilo (40 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo otra vez (20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto (460 mg) se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano a diclorometano: metanol = 100 : 1, gel de sílice). Rendimiento: 109 mg (0,270 moles, 57%, sólido incoloro). ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 403$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 = 402$

- 10 29.3 trifluoroacetato de 7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

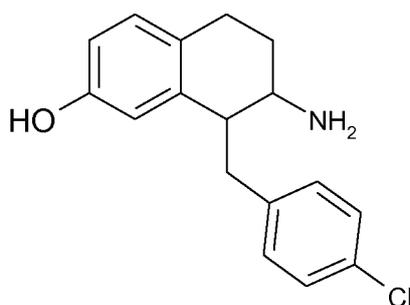


- 15 Se disolvió [7-ciano-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo (50 mg, 0,124 mmol) en hidróxido de potasio al 10 % en etanol (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2,5 h. El disolvente se evaporó al vacío. Al producto bruto se añadió salmuera (5 ml) y ácido clorhídrico 2 N hasta que se alcanzó pH 7. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto (60 mg) se purificó mediante HPLC preparativa (columna xTerra prep EM C18, 19 x 150 mm, 5 μm ; gradiente: agua, acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %, flujo: 20 ml/min).
- 20 Rendimiento: 6 mg (0,013 moles, 11 %).
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 331$ Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2 = 330$.

Ejemplo 30:

- 25 Clorhidrato de 7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

30.1 7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;



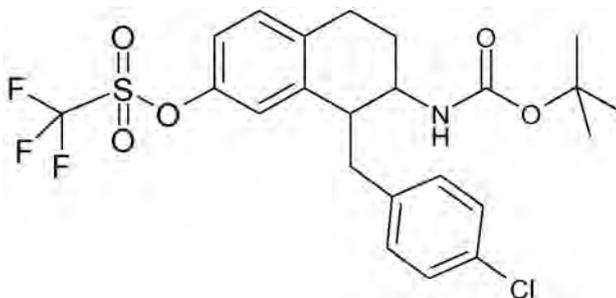
- 30 Se disolvió 1-(4-clorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (13,18 g, 43,7 mmol, preparada análogamente a 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina del ejemplo 3) en diclorometano (200 ml). La solución se enfrió a -10 °C y se añadió una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (131 ml, 131 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y la agitación se continuó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua helada y se añadió hidróxido de sodio hasta alcanzar pH 8. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y concentró al vacío. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 8,89 g (30,9 moles, 71 %, sólido incoloro).
- 35 ESI-EM $[\text{M} + \text{H}^+] = 288$ Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO} = 287$
- 40

30.2 [1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo



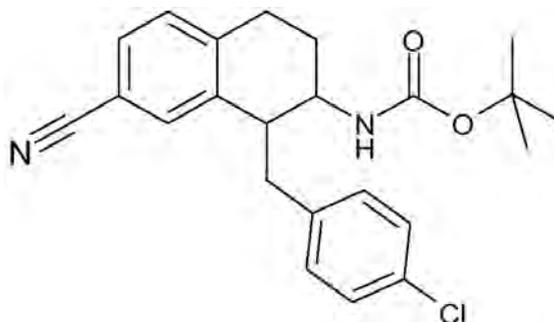
- 5 Se disolvió 7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (2,0 g, 6,95 mmol) en tetrahidrofurano seco y se añadió carbonato de di-butilo terciario (1,517 g, 6,95 mmol) y trietilamina (2,91 ml, 20,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se recrystalizó a partir de n-hexano. Rendimiento: 2,2 g (5,67 moles, 82 %).
- 10 ESI-EM $[\text{M-isobuteno} + \text{H}^+] = 332$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3 = 387$

30.3 trifluorometansulfonato de 7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo;



- 15 Se disolvió [1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (850 mg, 2.191 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (939 mg, 2,63 mmol) en diclorometano (45 ml). La solución amarilla pálida se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de trietilamina (0,611 ml, 4,38 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, gel de sílice). Rendimiento: 1,03 g (1,981 moles, 90 %, sólido incoloro).
- 20 ESI-EM $[\text{M-isobuteno} + \text{CH}_3\text{CN} + \text{H}^+] = 505$ Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClF}_3\text{NO}_5\text{S} = 519$

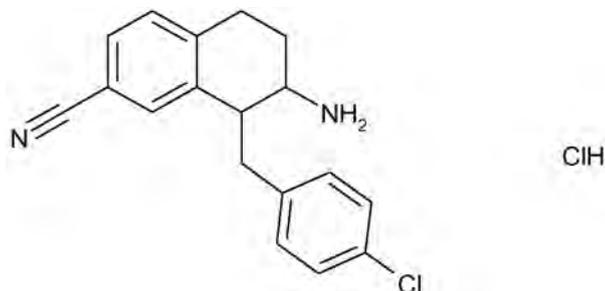
30.4 [1-(4-clorobencil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo



- 25 Se suspendió DPPF (8,1 mg, 0.015 mmol) y Pd_2dba_3 (3,35 mg, 0,00365 mmol) en dimetilformamida (0,4 ml) y después de agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno por 20 min se añadió trifluorometansulfonato de 7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (38 mg, 0,073 mmol) y cianuro de cinc (12,87 mg, 0,110 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua (10 ml) al producto bruto y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces con 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, gel de sílice). Rendimiento: 16 mg (0,040 mmol, 55 %).
- 30
- 35

ESI-EM [M-isobuteno+CH₃CN+H⁺] = 382 Calculado para C₂₃H₂₅ClN₂O₂ = 396.

30.5 clorhidrato de 7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo



5

Se disolvió [1-(4-clorobencil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (15 mg, 0,038 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y se añadió ácido clorhídrico 5 M en isopropanol (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de ácido clorhídrico se evaporaron al vacío.

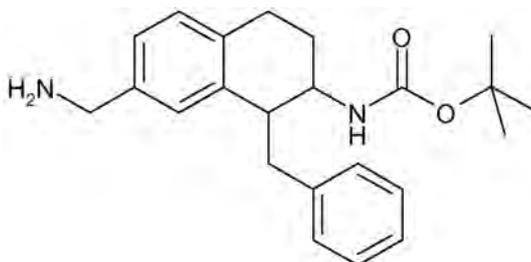
10 Rendimiento: 11 mg (0,033 moles, 87 %, sólido incoloro).

ESI-EM [M+H⁺] = 297 Calculado para C₁₈H₁₇ClN₂ = 296.

Ejemplo 31: Trifluoroacetato de N-[(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]-3-fluoropropan-1-sulfonamida

15

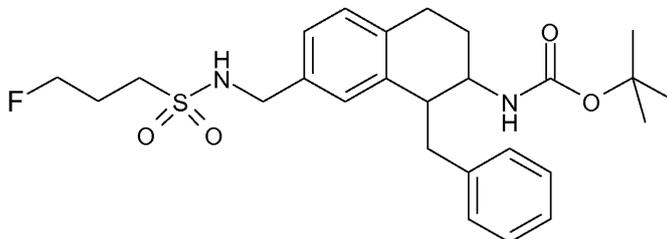
31.1 [7-(aminometil)-1-bencil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo;



20 Se disolvió [1-(4-clorobencil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (52 mg, 0,131 moles, del ejemplo 30d) en metanol (5 ml). Se añadió níquel Raney (aproximadamente 30 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró mediante filtración. El disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa.

25 ESI-EM [M-isobuteno+H⁺] = 311 Calculado para C₂₃H₃₀N₂O₂ = 366.

31.2 [1-bencil-7-((3-fluoropropil)sulfonil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo



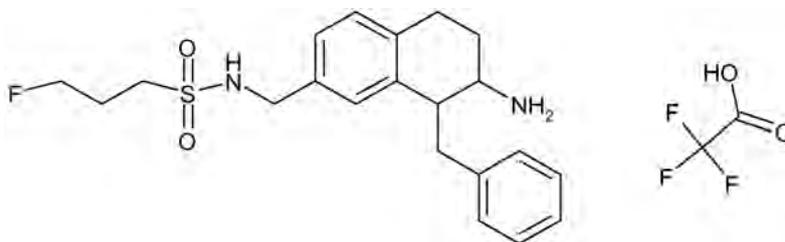
30

Se disolvió [7-(aminometil)-1-bencil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (32 mg, 0,087 mmol) en diclorometano (15 ml) y se añadió 4-dimetilaminopiridina (12 mg, 0,096 mmol) y cloruro de 3-fluoropropan-1-sulfonilo (14 mg, 0,087 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de diclorometano del producto bruto se lavó de forma sucesiva con ácido clorhídrico acuoso 1 N y solución acuosa de NaHCO₃, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, metanol, gel de sílice). Rendimiento: 9,3 mg (0,019 moles, 22 %).

35

ESI-EM [M-isobuteno+H⁺] = 435 Calculado para C₂₆H₃₅FN₂O₄S = 490.

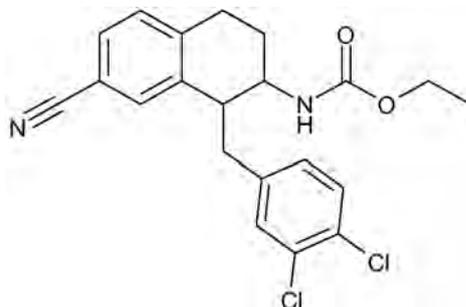
31.3 Trifluoroacetato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoropropan-1-sulfonamida



- 5 Se disolvió [1-bencil-7-[[[(3-fluoropropil)sulfonil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (9,3 mg, 0,019 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (exceso). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 4 mg (0,0079 moles, 42 %).
 10 ESI-EM [M+H⁺] = 391 Calculado para C₂₁H₂₇FN₂O₂S = 390.

Ejemplo 32:

[7-ciano-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo



15

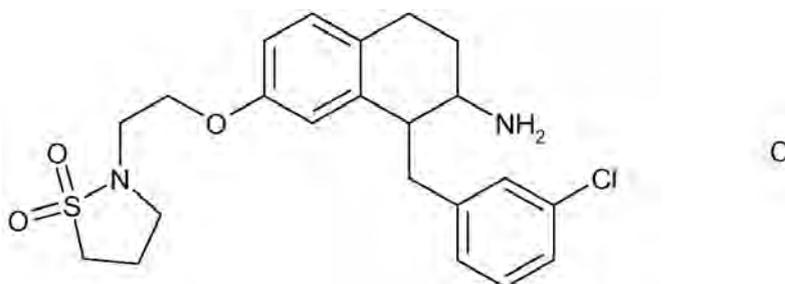
Compárese Ejemplo 29b.

ESI-EM [M+H⁺] = 403 Calculado para C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂ = 402.

20

Ejemplo 33:

Clorhidrato de 1-(3-clorobencil)-7-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina



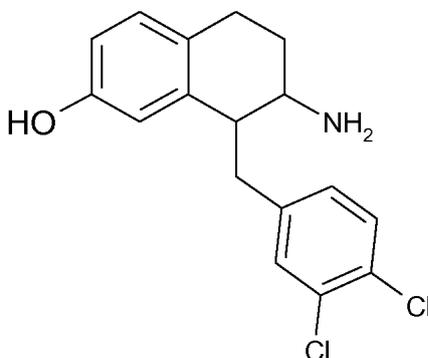
25

ESI-EM [M+H⁺] = 435 Calculado para C₂₂H₂₇ClN₂O₃S = 434.

Ejemplo 34:

[7-ciano-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

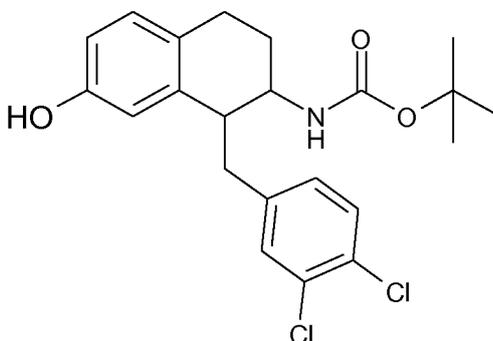
5 34.1 7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



10 Se disolvió 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (10 g, 26,8 moles, compárese ejemplo 3,2 en diclorometano (240 ml). La suspensión se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (80 ml, 80 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (1 l). La capa acuosa se alcalinizó (pH 10) con solución 2 N de hidróxido de sodio. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 y agua. Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se usó sin purificación adicional para la siguiente etapa. Rendimiento: 10,8 g

15 ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 322 Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$ = 321.

34.2 [1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo

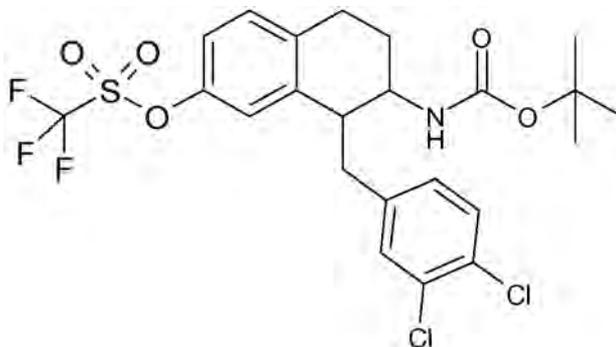


20 Se disolvió 7-Amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (10,8 g) y trietilamina (14,01 ml, 101 mmol) en tetrahidrofurano seco (200 ml). Se añadió carbonato de di-terc-butilo (7,31 g, 33,5 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El solvente se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (2 x 200 ml). La solución de acetato de etilo del producto bruto se secó (Na_2SO_4). El solvente se evaporó al vacío y el producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 12,2 g.

25 ESI-EM $[\text{M-isobuteno}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+]$ = 407 Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NO}_3$ = 421.

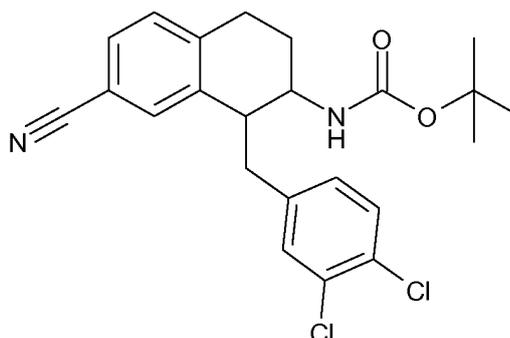
30

34.3 trifluorometansulfonato de 7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo;



- 5 Se disolvió [1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (4,06 g, 9,66 mmol) y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (4,14 g, 11,59 mmol) en diclorometano (190 ml). La solución marrón claro se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (2,69 ml, 19,32 mmol) en diclorometano (10 ml) por goteo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, gel de sílice). Rendimiento: 3,2 g (5,77 moles, 60 %).

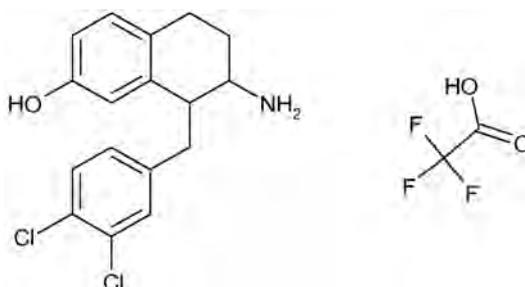
34.4 [7-ciano-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo;



- 15 Se suspendió difenilfosfinoferroceno (100 mg, 0,18 mmol) y dipaladio trisdibencilidenacetona (41 mg, 0,045 mmol) en una atmósfera de argón en dimetilformamida seca (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 40 min se añadió trifluorometansulfonato de 7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (0,5 g, 0,902 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. A lo largo de 30 min se añadió cianuro de cinc (159 mg, 1,353 mmol) en pequeñas porciones. Después de completarse la adición la agitación se continuó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, gel de sílice). Rendimiento: 97 mg (0,225 mmol, 25 %).
- 25 ESI-EM [M+Na⁺] = 453 Calculado para C₂₃H₂₄Cl₂N₂O₂ = 430.

Ejemplo 35:

Trifluoroacetato de 7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (sal);

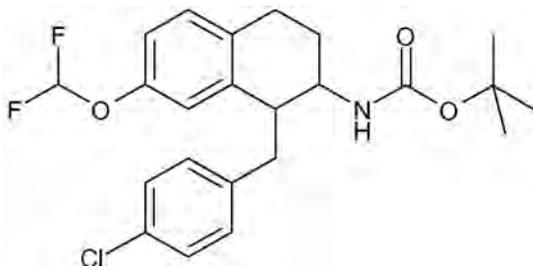


Compárese ejemplo 34a
ESI-EM [M+H⁺] = 322 Calculado para C₁₇H₁₇Cl₂NO = 321.

Ejemplo 36:

Clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

5 36.1 [1-(4-clorobencil)-7-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo;



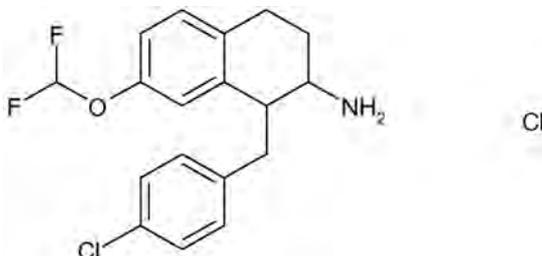
10 Se suspendió [1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (180 mg, 0,464 mmol, preparado análogamente a [1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo, compárese Ejemplo 34.2 e hidróxido de potasio (1.4 g, 25 mmol) en acetonitrilo (4 ml). Después de agitar el sistema de dos fases durante 45 min a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfrió a -15 °C y se añadió una solución de 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (442 mg, 2,32 mmol) en acetonitrilo (1 ml) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (diclorometano, gel de sílice).

15 Rendimiento: 30 mg (0,069 mmol, 15 %).

ESI-EM [M-isobuteno+CH₃CN+H⁺] = 423 Calculado para C₂₃H₂₆ClF₂NO₃= 437.

20

36.2 clorhidrato de 1-(4-clorobencil)-7-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina



25 Se disolvió [1-(4-clorobencil)-7-(difluorometoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,069 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido clorhídrico isopropanólico 5 N (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Los solventes se evaporaron al vacío.

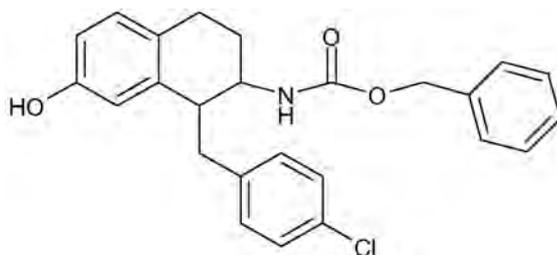
Rendimiento: 26 mg (0,069 mmol, 100 %, sólido incoloro).

ESI-EM [M+H⁺] = 338 Calculado para C₁₈H₁₈ClF₂NO = 337.

30

Ejemplo 37:

[1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de bencilo



35

Se suspendió [1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (2 g, 6,95 moles, preparado análogamente a [1-(3,4-diclorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo, compárese ejemplo 34,2 en dimetilformamida (40 ml). Se añadió trietilamina (0,969 ml, 6,95 mmol) y clorhidrato de bencilo (1,186 g, 6,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó al vacío. Al producto bruto se añadió acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de

40

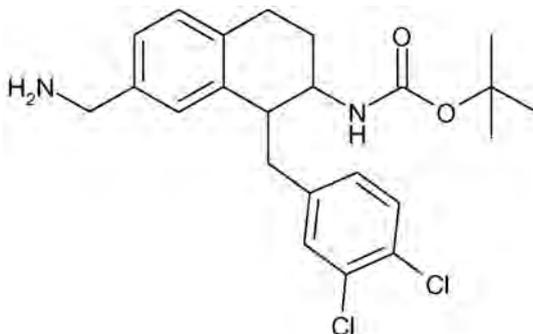
etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 393 mg (0,931 moles, 13,4 %, espuma incolora).

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 422$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3 = 421$.

5

Ejemplo 38:

[7-(aminometil)-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo;



10

Se disolvió [7-ciano-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,07 moles, compárese ejemplo 34d) en metanol (3 ml). Se añadió níquel Raney (10 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se retiró mediante filtración

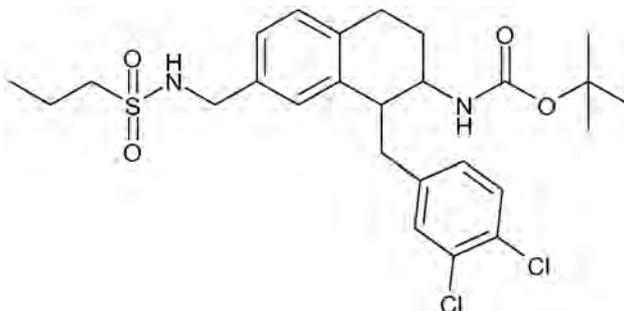
15

y el metanol se evaporó al vacío. Rendimiento: 18 mg (0,041 moles, 59 %).

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 435$ Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 = 434$.

Ejemplo 39:

20 [1-(3,4-diclorobencil)-7-[(propilsulfonil)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo



25

Se disolvió [7-(aminometil)-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,276 moles, compárese Ejemplo 38) en diclorometano (5 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (35 mg, 0,289 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min se añadió cloruro de propan-1-sulfonilo (39 mg, 0,031 mmol) y la agitación se continuó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico 0,5 N (2 x 2 ml) y NaHCO_3 saturado (1 x 2 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

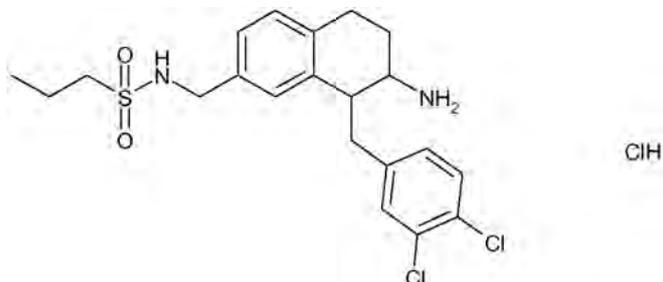
30

Rendimiento: 125 mg (0,231 mmol, 84 %).

ESI-EM $[\text{M}+\text{Na}^+] = 563$ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 540$.

Ejemplo 40:

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



5

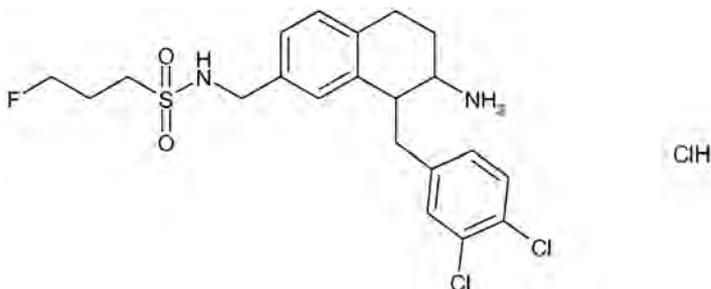
Se disolvió [1-(3,4-diclorobencil)-7-[[propilsulfonil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,222 moles, compárese ejemplo 39) en ácido clorhídrico isopropanólico 5 N (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se evaporó y el producto se secó al vacío.

10 Rendimiento: 101 mg (0,211 mmol, 95 %).

ESI-EM $[M+H]^+$ = 441 Calculado para $C_{21}H_{26}Cl_2N_2O_2S$ = 440.

Ejemplo 41:

15 Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoropropan-1-sulfonamida

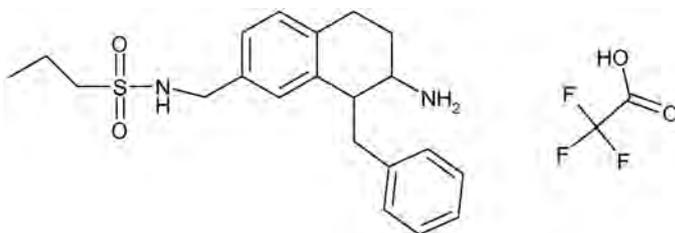


20 El compuesto se preparó análogamente al ejemplo 40 usando cloruro de 3-fluoropropan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de n-propan-1-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 459 Calculado para $C_{21}H_{25}Cl_2FN_2O_2S$ = 458.

Ejemplo 42:

25 Trifluoroacetato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida

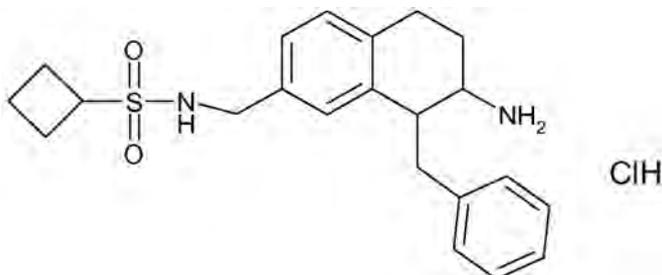


30 Se disolvió clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida (40 mg, 0,084 moles, compárese ejemplo 40) en metanol (4 ml) y se hidrogenó en el H-cube (1 h, 40 °C, 3000 kPa, Pd/C 20 %). El disolvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna x Terra prep EM C18, 19 x 150 mm, 5 µm; gradiente: agua, acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,1 %, flujo: 20 ml/min). Rendimiento: 4,9 mg (0,0102 moles, 12 %).

35 ESI-EM $[M+H]^+$ = 373 Calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_2S$ = 372.

Ejemplo 43:

Clorhidrato de N-[[cis-7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutanosulfonamida



5

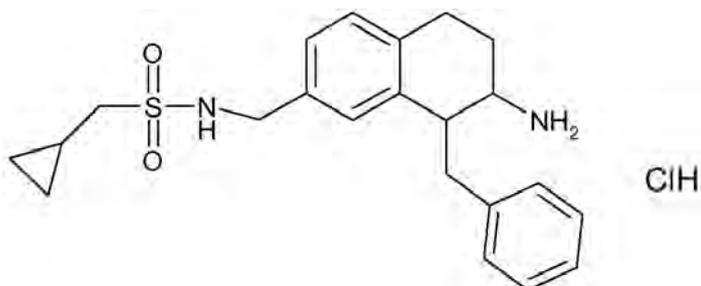
El compuesto se preparó análogamente al ejemplo 40 usando cloruro de ciclobutilsulfonilo en lugar de cloruro de n-propan-1-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 385 Calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_2S$ = 384.

10

Ejemplo 44:

Clorhidrato de N-[[cis-7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-ciclopropilmetansulfonamida



15

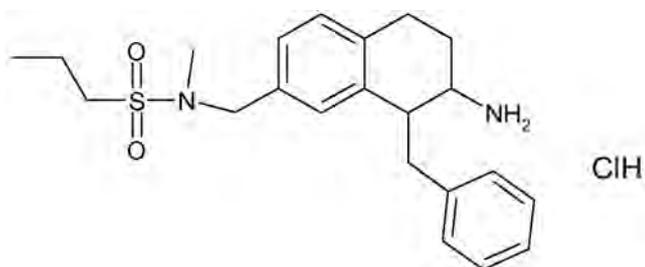
El compuesto se preparó análogamente al ejemplo 40 usando cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo en lugar de cloruro de n-propan-1-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 385 Calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_2S$ = 384.

20

Ejemplo 45:

Clorhidrato de N-[[cis-7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-N-metilpropan-1-sulfonamida



25

Se disolvió 1-bencil-7-(propilsulfonamidometil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de terc-butilo (35 mg, 0,074 moles, preparado análogamente al ejemplo 40) en acetonitrilo (1 ml). Se añadió carbonato de cesio (29 mg, 0,09 mmol) y yoduro de metilo (12 μ l, 0,19 mmol) de forma sucesiva y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 3 h. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se trató con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto bruto se disolvió en isopropanol y se trató con ácido clorhídrico 5 M en isopropanol. El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto final como un sólido incoloro. Rendimiento: 18 mg (0,043 moles, 58 %).

30

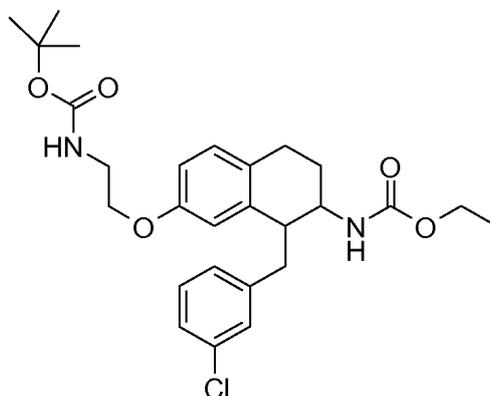
ESI-EM $[M+H]^+$ = 387 Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ = 386.

35

Ejemplo 46:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico;

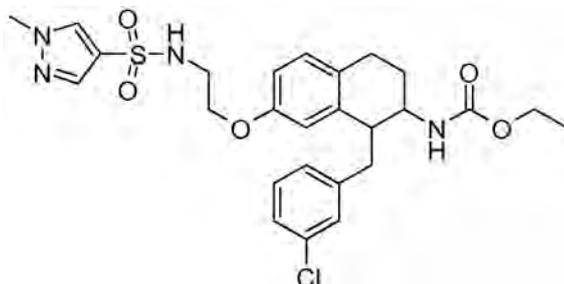
- 5 46.1 éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico;



- 10 Se preparó éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 1 usando 1-bromometil-3-cloro-benceno en lugar de 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 503 Calculado para $C_{27}H_{35}ClN_2O_5$ = 502.

- 15 46.2 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



- 20 Se preparó éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico comenzando a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico de la etapa precedente análogamente al ejemplo 2 usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

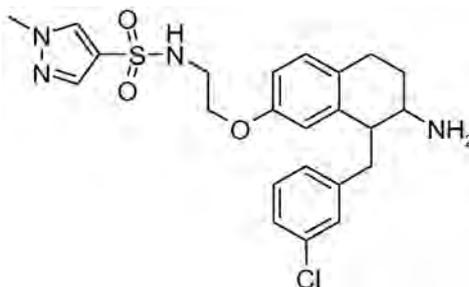
ESI-EM $[M+H]^+$ = 547 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5$ = 546.

25

Ejemplo 47:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;

30

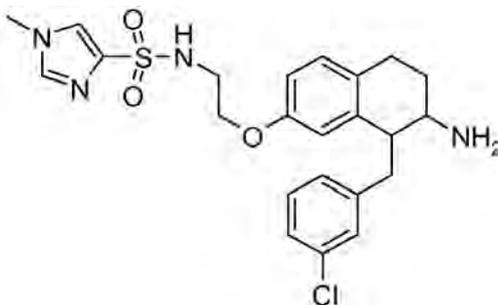


Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico se preparó análogamente al ejemplo 3 comenzando a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-

bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (ejemplo 46).
ESI-EM $[M+H]^+$ = 475 Calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$ = 474

Ejemplo 48:

- 5 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

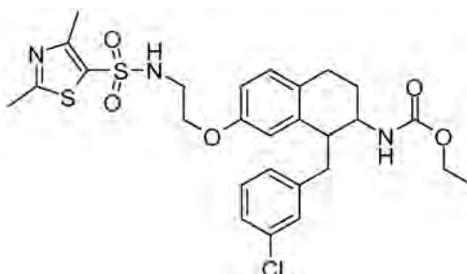


- 10 Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico en tres etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente a ejemplo 47 usando cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

- 15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 475 Calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$ = 474

Ejemplo 49:

- 20 éster terc-butílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

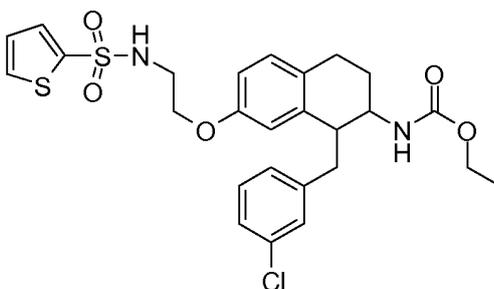


- 25 Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 578 Calculado para $C_{27}H_{32}ClN_3O_5S_2$ = 577

Ejemplo 50:

- 30 Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



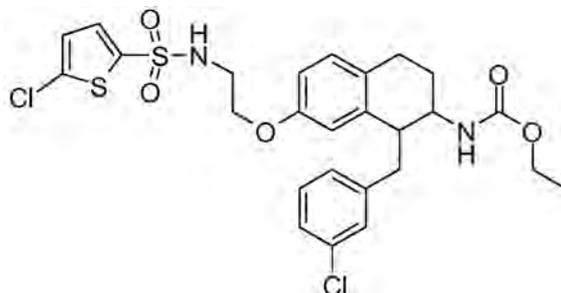
- 35 Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de tiofen-2-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 549 Calculado para $C_{26}H_{29}ClN_2O_5S_2$ = 548

Ejemplo 51:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5-cloro-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

5



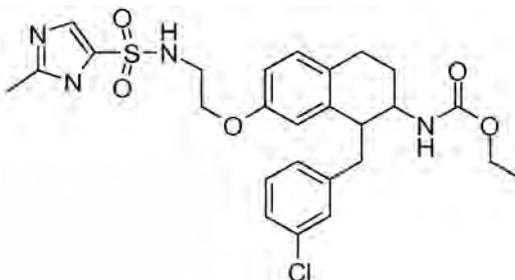
Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 583 Calculado para $C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_5S_2$ = 582.

Ejemplo 52:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2-metil-3H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

15



Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 2-Metil-3H-imidazol-4-sulfonilo.

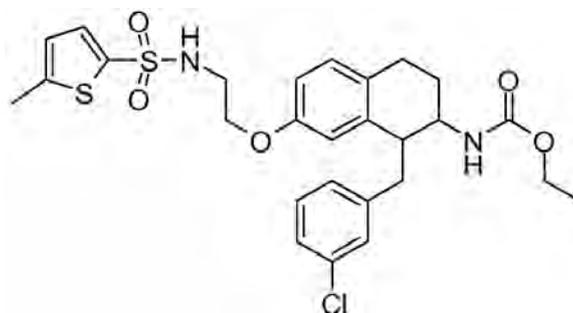
20

ESI-EM $[M+H]^+$ = 547 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5S$ = 546.

Ejemplo 53:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

25



30

Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 5-metil-tiofen-2-sulfonilo.

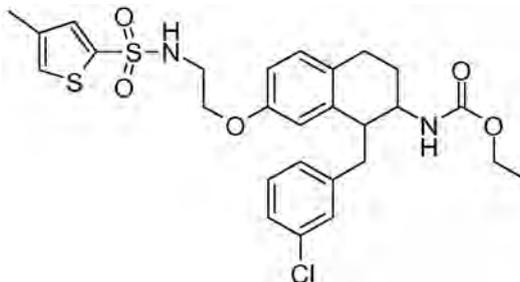
ESI-EM $[M+H]^+$ = 563 Calculado para $C_{27}H_{31}ClN_2O_5S_2$ = 562

35

Ejemplo 54:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(4-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico;

5

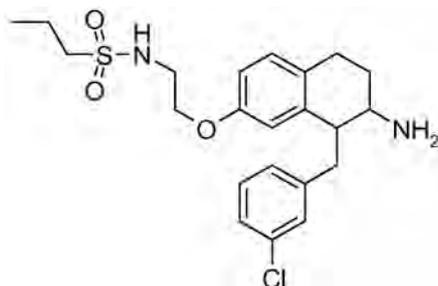


Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente a ejemplo 46 usando cloruro de 4-metil-tiofen-2-sulfonilo.

10 ESI-EM $[M+H^+]$ = 563 Calculado para $C_{27}H_{31}ClN_2O_5S_2$ = 562

Ejemplo 55:

15 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

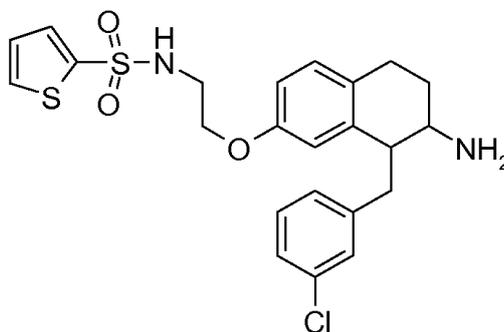


20 Se preparó en tres etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 48 usando cloruro de propan-1-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 437 Calculado para $C_{22}H_{29}ClN_2O_3S$ = 436

Ejemplo 56:

25 {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

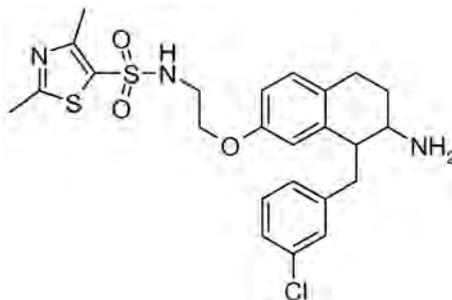


30 Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 48.

ESI-EM $[M+H^+]$ = 477 Calculado para $C_{23}H_{25}ClN_2O_3S_2$ = 476

Ejemplo 57:

{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico



5

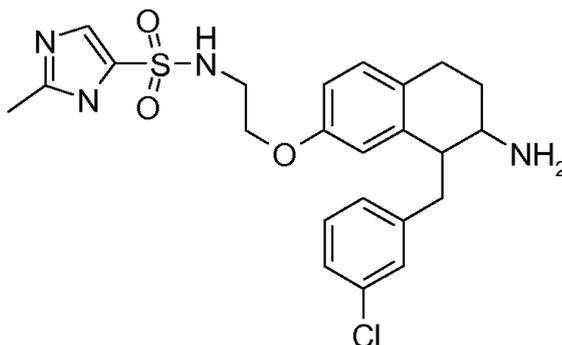
Se preparó en una etapa a partir de éster terc-butílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 49) análogamente al ejemplo 48.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 506 Calculado para $C_{24}H_{28}ClN_3O_3S_2$ = 505

10

Ejemplo 58:

{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2-metil-3H-imidazol-4-sulfónico



15

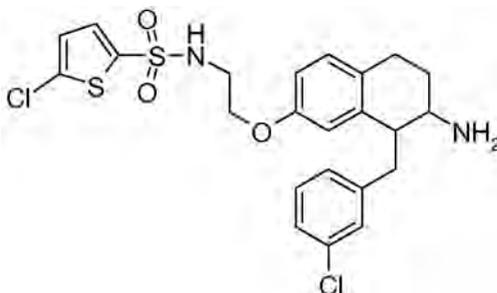
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2-metil-3H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 52) análogamente al ejemplo 48.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 475 Calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$ = 474

20

Ejemplo 59:

{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico



25

Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5-cloro-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 51) análogamente al ejemplo 48.

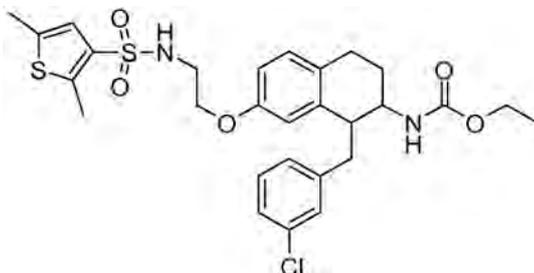
ESI-EM $[M+H]^+$ = 511 Calculado para $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3S_2$ = 510

30

Ejemplo 60:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2,5-dimetil-tiofen-3-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

5



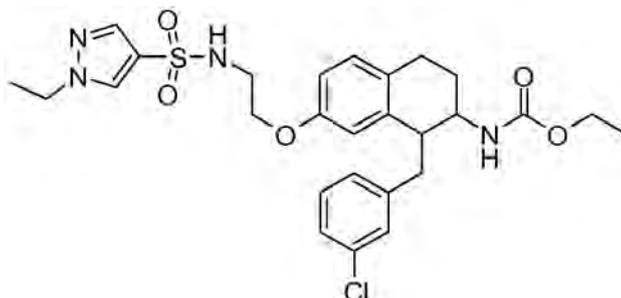
Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 2,5-dimetil-tiofen-3-sulfonilo.

10

ESI-EM $[M+H]^+$ = 577 Calculado para $C_{28}H_{33}ClN_2O_5S_2$ = 576

Ejemplo 61:

15 Éster terc-butílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

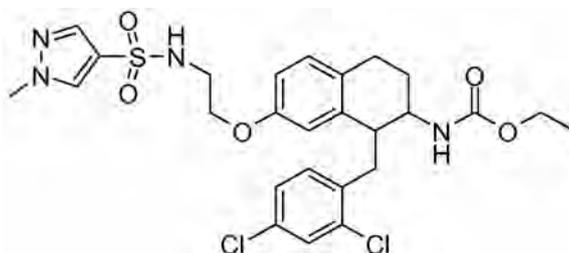


20 Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 1-etil-1H-pirazol-4-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 561 Calculado para $C_{27}H_{33}ClN_4O_5S$ = 560

25 Ejemplo 62:

Éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico



30

Se preparó como se describe en el ejemplo 46 usando 1-bromometil-2,4-dicloro-benceno en lugar de 4-(bromometil)-3-clorobenceno.

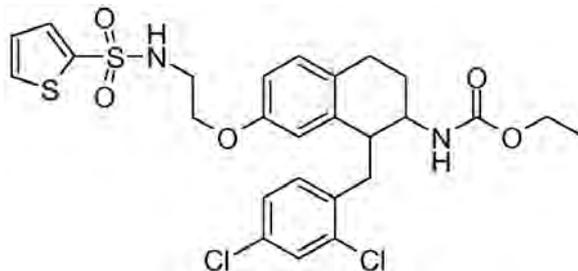
ESI-EM $[M+H]^+$ = 581 Calculado para $C_{26}H_{30}Cl_2N_4O_5S$ = 580

35

Ejemplo 63:

Éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

5



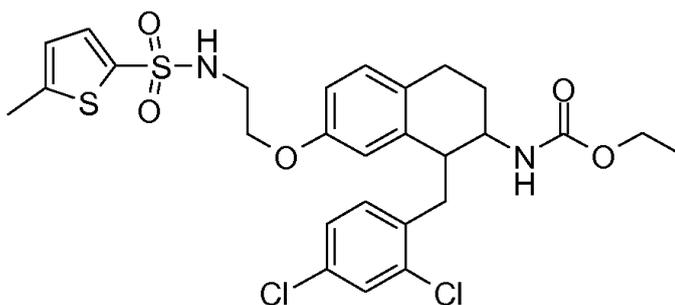
Se preparó como se describe en el ejemplo 62 usando cloruro de tiofen-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 583 Calculado para $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_5S_2$ = 582

Ejemplo 64:

Éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(5-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

15



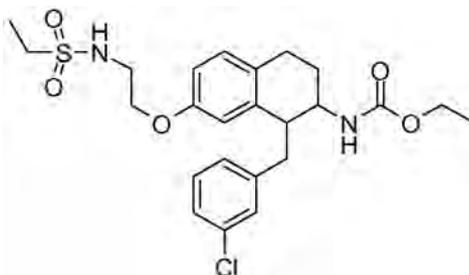
Se preparó como se describe en el ejemplo 62 usando cloruro de 5-metil-tiofen-2-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 597 Calculado para $C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_5S_2$ = 596

Ejemplo 65:

Éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-etansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

25



Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-*tert*-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de etanosulfonilo.

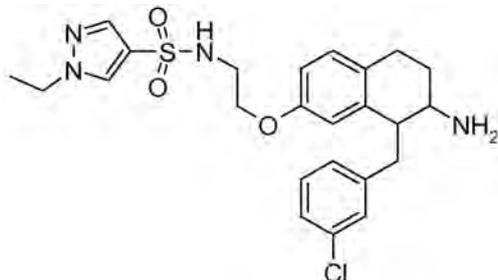
30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 495 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_5S$ = 494

Ejemplo 66:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico

5



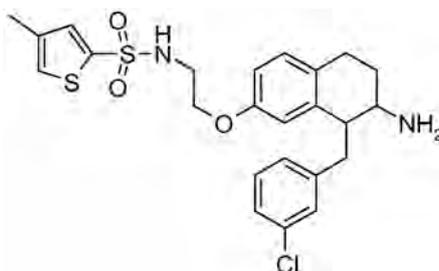
Se preparó en una etapa a partir de éster *tert*-butílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 61) análogamente al ejemplo 48.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 489 Calculado para $C_{24}H_{29}ClN_4O_3S$ = 488

Ejemplo 67:

Clorhidrato de 4-metil-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

15



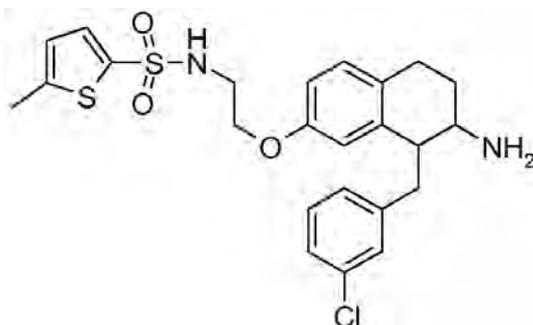
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2-metil-3H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 53) análogamente al ejemplo 48.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 491 Calculado para $C_{24}H_{27}ClN_2O_3S_2$ = 490

Ejemplo 68:

Clorhidrato de 5-metil-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

25



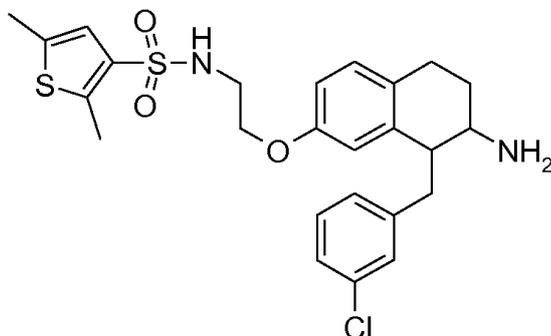
30 Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 53) análogamente al ejemplo 48.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 491 Calculado para $C_{24}H_{27}ClN_2O_3S_2$ = 490

Ejemplo 69:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2,5-dimetil-tiofen-3-sulfónico

5



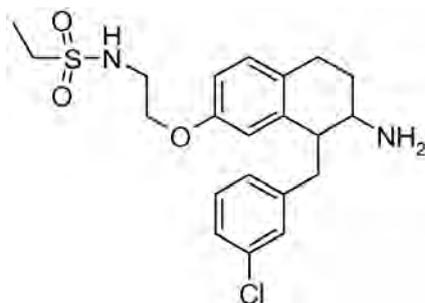
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2,5-dimetil-tiofen-3-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 60) análogamente al ejemplo 48.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 505 Calculado para $C_{25}H_{29}ClN_2O_3S_2$ = 504

Ejemplo 70:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido etanosulfónico

15



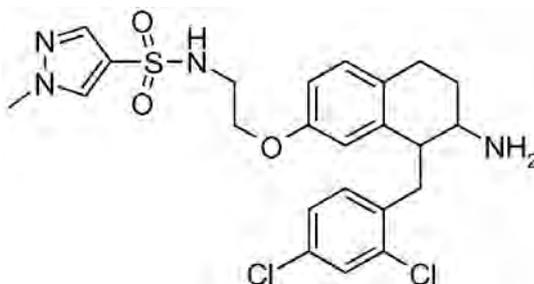
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-etansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (ejemplo 65) análogamente al ejemplo 48.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 423 Calculado para $C_{21}H_{27}ClN_2O_3S$ = 422

Ejemplo 71:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

25



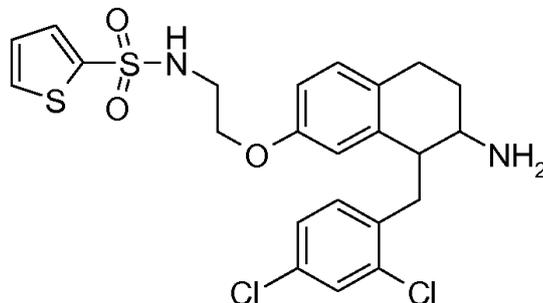
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 62) análogamente al ejemplo 48.

30 ESI-EM $[M+H]^+$ = 509 Calculado para $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_3S$ = 508

Ejemplo 72:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido tiofen-2-sulfónico

5



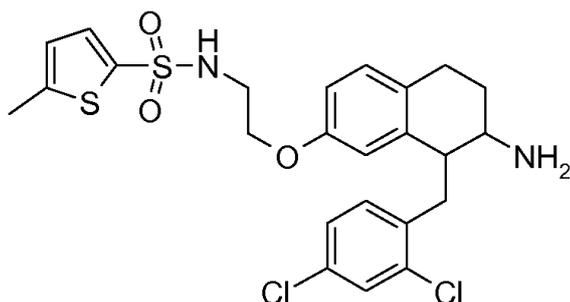
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 63) análogamente al ejemplo 48.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 511 Calculado para $C_{23}H_{24}Cl_2N_2O_3S_2$ = 510

Ejemplo 73:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 5-metil-tiofen-2-sulfónico

15



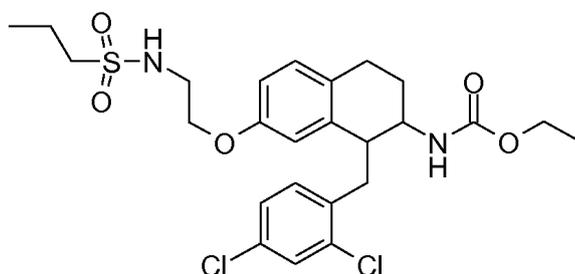
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(5-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 64) análogamente al ejemplo 48.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 525 Calculado para $C_{24}H_{26}Cl_2N_2O_3S_2$ = 524

Ejemplo 74:

Éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

25



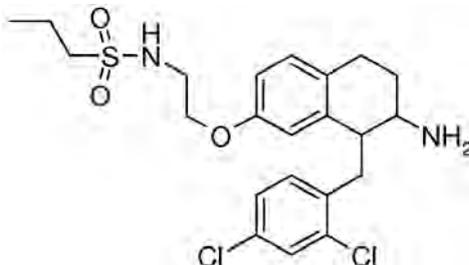
30 Se preparó como se describe en el ejemplo 62 usando cloruro de propan-1-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilo.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 543 Calculado para $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ = 542

Ejemplo 75:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

5



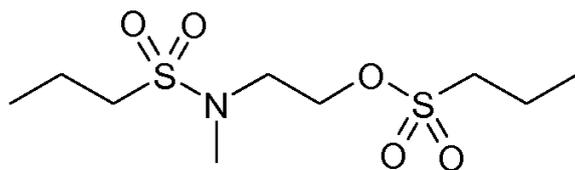
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico (ejemplo 74) análogamente al ejemplo 48.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 471 Calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ = 470

Ejemplo 76:

15 Éster etílico del ácido (1-(4-cloro-bencil)-7-[2-[metil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

76.1 propan-1-sulfonato de 2-(N-metilpropilsulfonamido)etilo

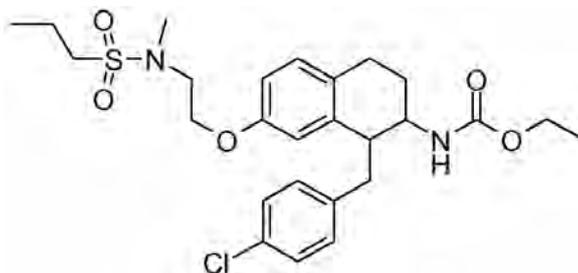


20

A una solución fría (0-5 °C) de 2-(metilamino)etanol (8,56 ml, 107 mmol) en 100 ml de DCM se añadió gota a gota una solución de cloruro de propan-1-sulfonilo (13,1 ml, 117 mmol) en 50 ml de DCM durante un periodo de 1 h. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y ácido cítrico al 10 % y luego se extrajo con DCM, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para obtener un aceite amarillo/anaranjado. (13,6 g) La cromatografía dio 2,75 g de producto.

25

76.2 éster etílico del ácido (1-(4-cloro-bencil)-7-[2-[metil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico



30

Una solución de 1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (0,128 g, 0,355 mmol) en DMF en N_2 se trató con hidruro de sodio (0,014 g, 0,568 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de propan-1-sulfonato de 2-(N-metilpropilsulfonamido)etilo (0,102 g, 0,355 mmol) (ver etapa 1) en DMF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó para dar cristales marrones/blancos. Después de la adición de unas pocas gotas de acetato de etilo/ciclohexano (1: 4) se formó un precipitado blanco. Rendimiento 43 mg

35

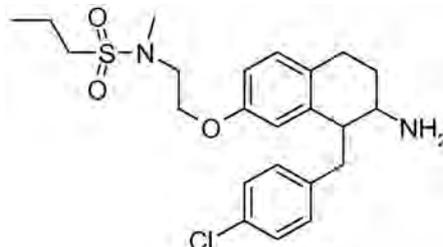
ESI-EM $[M+H]^+$ = 523 Calculado para $C_{26}H_{35}ClN_2O_5S$ = 522

40

Ejemplo 77:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido propan-1-sulfónico

5



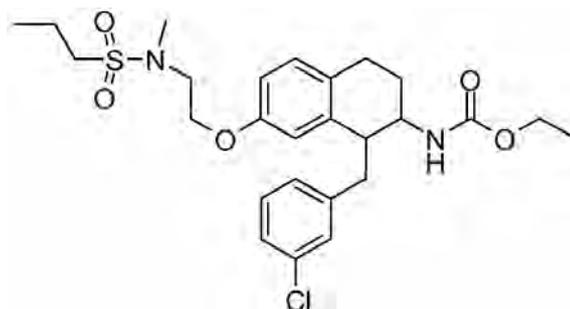
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido (1-(4-cloro-bencil)-7-{2-[metil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (ejemplo 76) análogamente al ejemplo 48.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 451 Calculado para $C_{23}H_{31}ClN_2O_3S$ = 450

Ejemplo 78:

Éster etílico del ácido (1-(3-cloro-bencil)-7-{2-[metil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

15

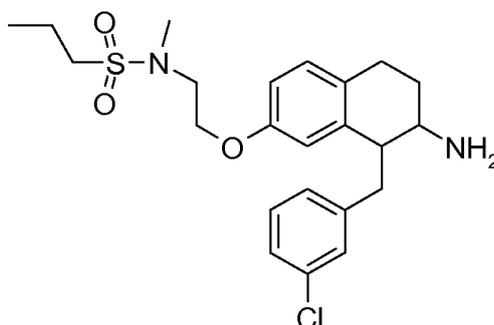


Se preparó a partir de éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico como se describe ejemplo 77.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 523 Calculado para $C_{26}H_{35}ClN_2O_5S$ = 522

Ejemplo 79:

25 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido propan-1-sulfónico



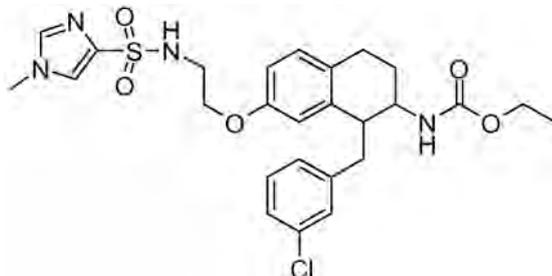
30 Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido (1-(3-cloro-bencil)-7-{2-[metil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (ejemplo 78) análogamente al ejemplo 48.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 451 Calculado para $C_{23}H_{31}ClN_2O_3S$ = 450

Ejemplo 80:

Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

5



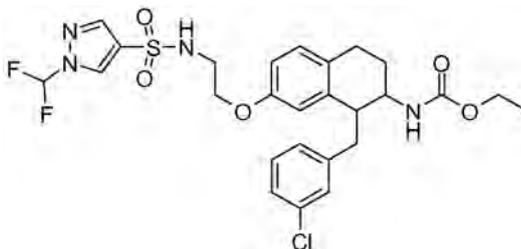
Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

10

ESI-EM $[M+H]^+$ = 547 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5S$ = 546

Ejemplo 81:

15 Éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico



20 Se preparó en dos etapas a partir de éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 46 usando cloruro de 1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfonilo.

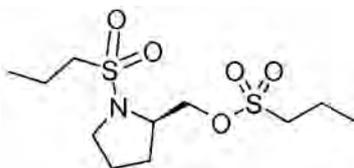
ESI-EM $[M+H]^+$ = 583 Calculado para $C_{26}H_{29}ClF_2N_4O_5S$ = 582

25 Ejemplo 82:

Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[(R)-1-(propan-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina

82.1 éster (R)-1-(propan-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetílico del ácido propan-1-sulfónico

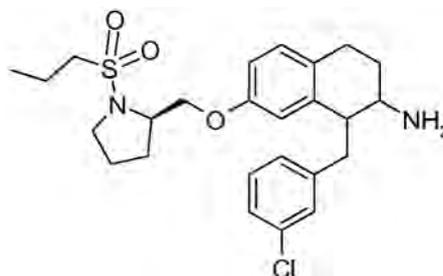
30



Se preparó como se describe para propan-1-sulfonato de 2-(N-metilpropilsulfonamido)etilo (ejemplo 76, etapa 1) usando (R)-1-pirrolidin-2-il-metanol en lugar de 2-(metilamino)etanol.

35

82.2 clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[(R)-1-(propan-1-sulfonyl)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina



5 Se preparó en dos etapas a partir de éster (R)-1-(propan-1-sulfonyl)-pirrolidin-2-ilmetílico del ácido propan-1-sulfónico (ver etapa anterior) y 1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo como se describe para el ejemplo 77.

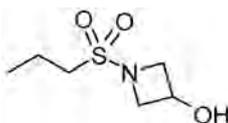
ESI-EM $[M+H]^+$ = 477 Calculado para $C_{25}H_{33}ClN_2O_3S$ = 476

10

Ejemplo 83:

Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina

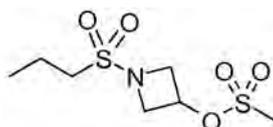
15 83.1 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ol



20 A una solución fría (0-5 °C) de clorhidrato de azetidín-3-ol (1 g, 9,13 mmol) en 10 ml de diclorometano con diisopropililamina (2,391 ml, 13,69 mmol) se añadió gota a gota una solución de cloruro de propan-1-sulfonylo (1,126 ml, 10,04 mmol) disuelto en 5 ml de diclorometano durante de 1 h. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió ácido cítrico (10 %), se extrajo con diclorometano, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y el solvente se evaporó para obtener 597 mg de un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía (rendimiento 470 mg).

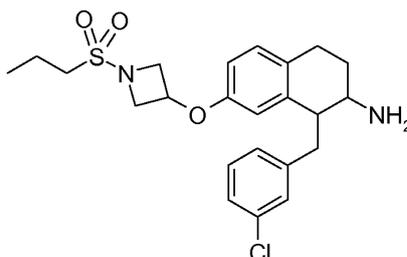
25

83.2 Éster 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ílico del ácido metansulfónico



30 A una solución de 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ol (236 mg, 1,317 mmol) en piridina se añadió por goteo cloruro de metanosulfonylo (205 μ l, 2,63 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió diclorometano. La mezcla luego se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se filtró. El solvente se evaporó para obtener 293 mg de producto bruto el cual se usó sin purificación adicional.

35 83.3 clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina

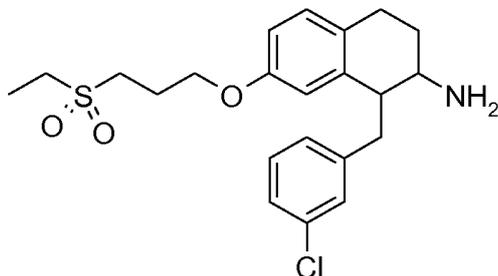


40 Se preparó en dos etapas a partir de éster 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ílico del ácido metansulfónico (ver etapa previa) y 1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo como se describe para el ejemplo 77.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{23}H_{29}ClN_2O_3S$ = 448

Ejemplo 84:

Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-(3-etansulfonil-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina

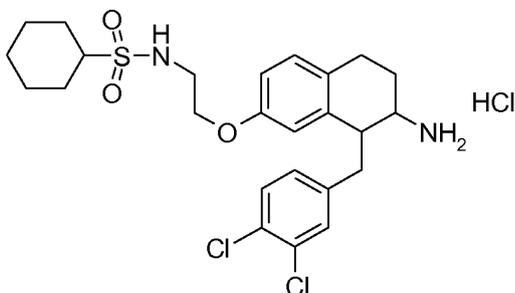


5

Se preparó en dos etapas a partir de 1-cloro-3-etansulfonil-propano (ver: Synthetic Communications, 19(9-10), 1583-91; 1989) y 1-(4-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo análogamente al ejemplo 77. ESI-EM $[M+H]^+$ = 422 Calculado para $C_{22}H_{28}ClNO_3S$ = 421

10

Ejemplo 85: Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclohexanosulfónico



15

Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclohexanosulfónico análogamente al ejemplo 3 usando cloruro de ciclohexil-sulfonilo en lugar de cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo.

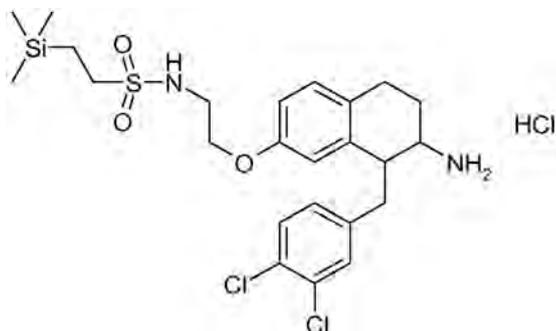
ESI-EM $[M+H]^+$ = 511 Calculado para $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ = 510

20

Ejemplo 86:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2-trimetilsilanil-etansulfónico

25



Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2-trimetilsilanil-etansulfónico análogamente al ejemplo 3.

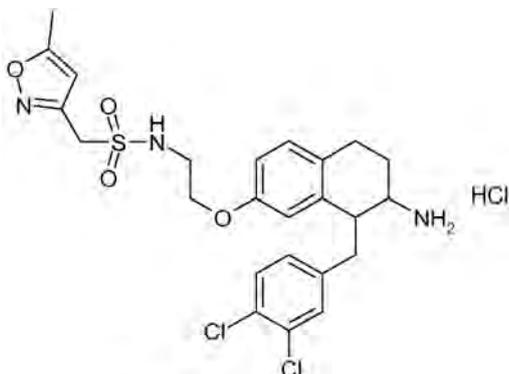
ESI-EM $[M+H]^+$ = 529 Calculado para $C_{24}H_{34}Cl_2N_2O_3SSi$ = 528

30

Ejemplo 87:

Clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanosulfonamida

5



Se preparó clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 3.

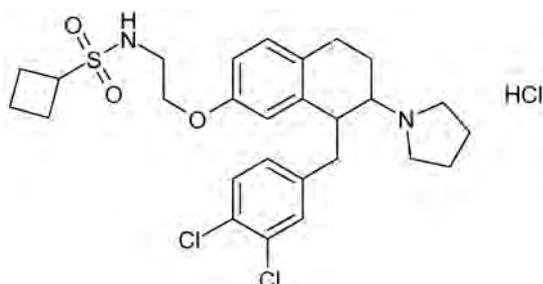
ESI-EM $[M+H]^+$ = 524 Calculado para $C_{24}H_{27}Cl_2N_3O_4S$ = 523

10

Ejemplo 88:

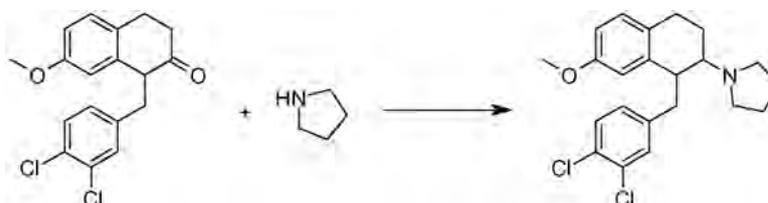
Clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclobutansulfónico

15



88.1 1-(1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidina

20

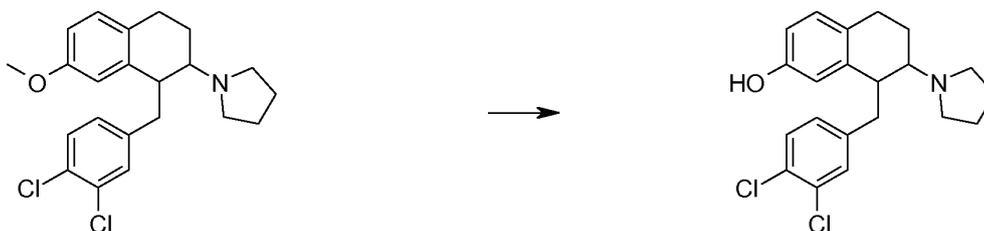


Se disolvió 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (5,5 g, 16,4 moles, ejemplo 1), pirrolidina (1,40 g, 19,7 mmol), y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (31,0 mg, 0,164 mmol) en tolueno (100 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h usando un condensador Dean-Stark. El disolvente se retiró y después de la adición de MeOH (50 ml) y cianohidruro de sodio (1,57 g, 24,6 mmol) la mezcla se agitó durante 4 d a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadió agua, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 3:97 \rightarrow 5:95). El producto sólido beige (1,6 g, 25 %) se obtuvo a partir de precipitación en acetato de etilo/éter diisopropílico (1:1).

25

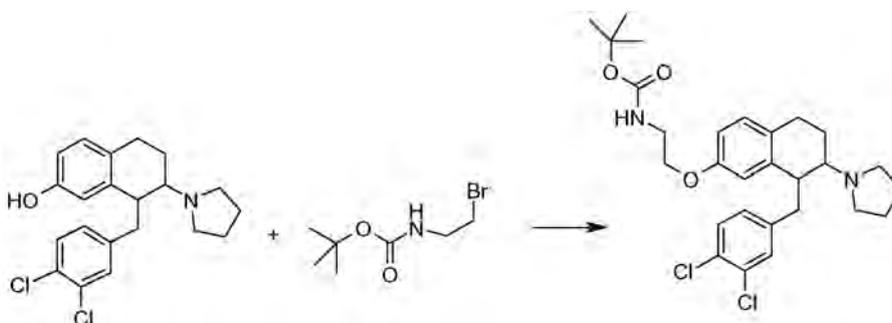
30

88.2 8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



- 5 Se disolvió 1-(1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidina (1,6 g, 4,10 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) y se añadió BBr_3 (1 molar en CH_2Cl_2 , 12,3 ml, 12,3 mmol) a -10°C . Se agitó durante 2 h después de las cuales la temperatura se elevó a temperatura ambiente. Se añadió agua helada, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado y solución de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un residuo. El producto sólido beige (1,2 g, 78 %) se obtuvo a partir de precipitación en acetato de etilo.
- 10

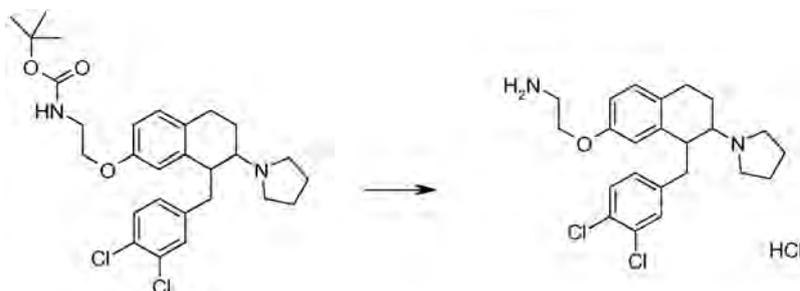
88.3 2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etilcarbamato de terc-butilo



- 15 NaH en parafina (0,278 g, 6,38 moles, 55 % en parafina) se lavó con n-hexano y se suspendió en DMA (30 ml). Se añadió 8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (1,2 g, 3,19 mmol) en DMA (20 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente se añadió 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (2,14 g, 6,38 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 48 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl , se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:97). El producto (1,6 g, 97 %) se obtuvo como un aceite amarillo.
- 20

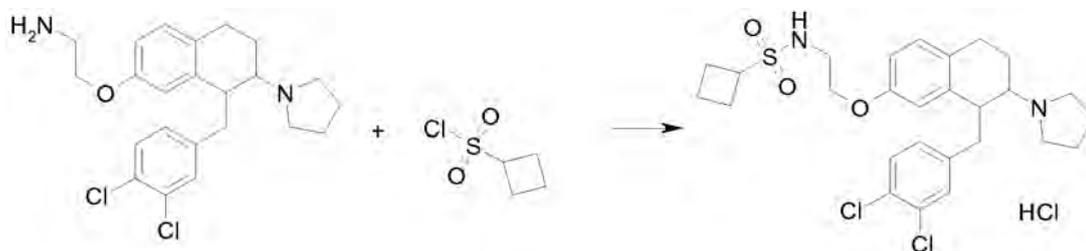
88.4 clorhidrato de 2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etanamina

25



- 30 Se disolvió 2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 3,08 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) y se añadió HCl en *iPrOH*. Se agitó durante 14 h a temperatura ambiente durante las cuales la temperatura se elevó temperatura ambiente. El disolvente se retiró para obtener una sal blanca (1,2 g, 85 %).

88.5 Clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclobutansulfónico

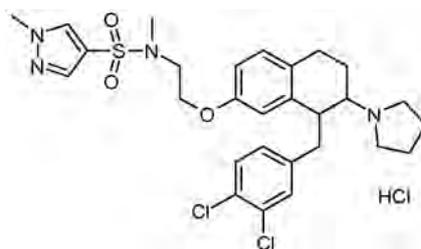


5 Se disolvió 2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etanamina (120 mg, 0,286 mmol), para (N,N-dimetilamino) piridina (1,40 g, 19,7 mmol), y cloruro de ciclobutanosulfonilo (46,5 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió 0,5N HCl, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución de NaHCO_3 , y solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:97 \rightarrow 5:95). El sólido blanco producto (164 mg, 32 %) se transfirió a una sal de HCl y se precipitó a partir de éter diisopropílico.

10 ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 537$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 536$.

15 Ejemplo 89:

Clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

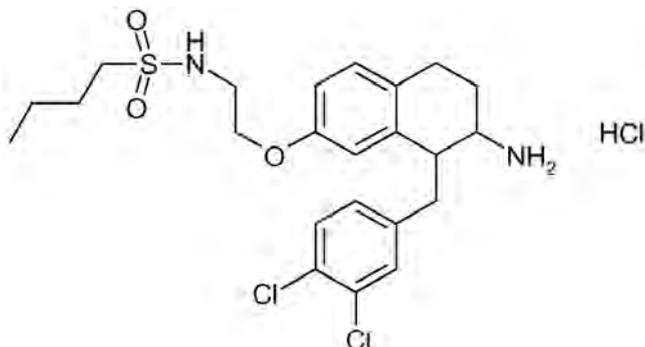


20 Se disolvió clorhidrato de N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (41 mg, 0,068 moles, Ejemplo 91, yodometano (11,6 mg, 0,082 mmol), carbonato de cesio (49,0 mg, 0,150 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se agitó durante 1 h a 100°C en el microondas. Después de la adición de más yodometano (11,6 mg, 0,082 mmol) y carbonato de cesio (49,0 mg, 0,150 mmol) se agitó durante otra 1 h a 100°C en el microondas. Se añadió agua y CH_2Cl_2 , la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , y concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 3:97 \rightarrow 5:95). El producto sólido blanco (42 mg, 3 8%) se transfirió a una sal de HCl y se precipitó a partir de éter diisopropílico.

25 ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 577$ Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S} = 576$

Ejemplo 90:

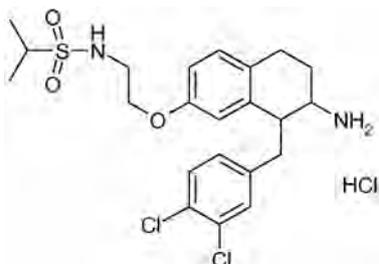
35 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido butan-1-sulfónico



Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido butan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 3.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 485 Calculado para $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ = 484

5 Ejemplo 91:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-2-sulfónico



10

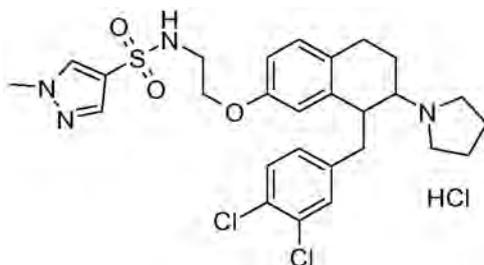
Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-2-sulfónico análogamente al ejemplo 3.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 471 Calculado para $C_{22}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ = 470

15

Ejemplo 92:

Clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

20

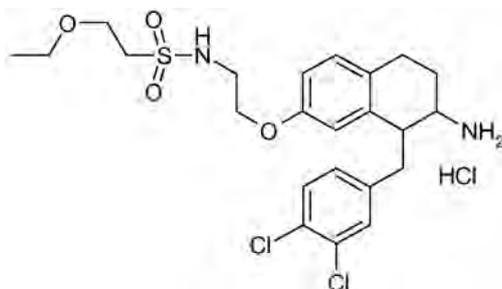


Se preparó clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 88.

25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 563 Calculado para $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3S$ = 562

Ejemplo 93:

30 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2-etoxi-etansulfónico



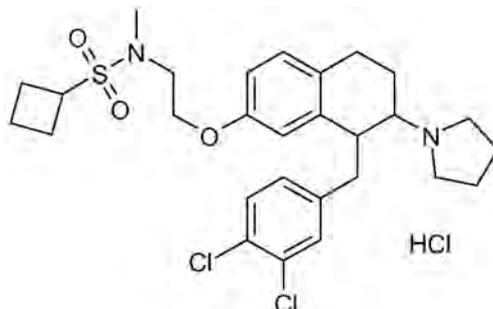
35 Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 2-etoxi-etansulfónico análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 501 Calculado para $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_4S$ = 500

Ejemplo 94:

Clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido ciclobutansulfónico

5



Se preparó clorhidrato de {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amida del ácido ciclobutansulfónico a partir de clorhidrato de N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)ciclobutanosulfonamida (ejemplo 88) análogamente al ejemplo 89.

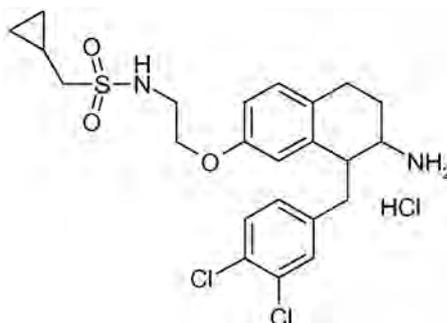
10

ESI-EM $[M+H]^+$ = 551 Calculado para $C_{28}H_{36}Cl_2N_2O_3S$ = 550

Ejemplo 95:

15

Clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida



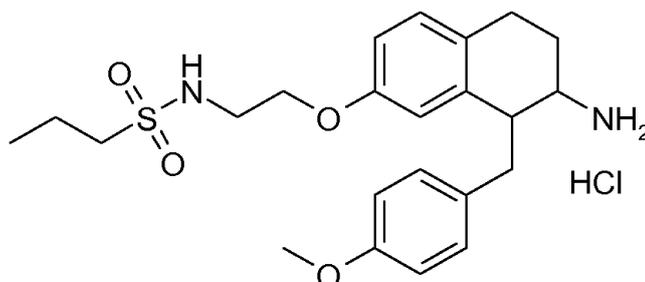
20

Se preparó clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 483 Calculado para $C_{23}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ = 482

Ejemplo 96:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico



30

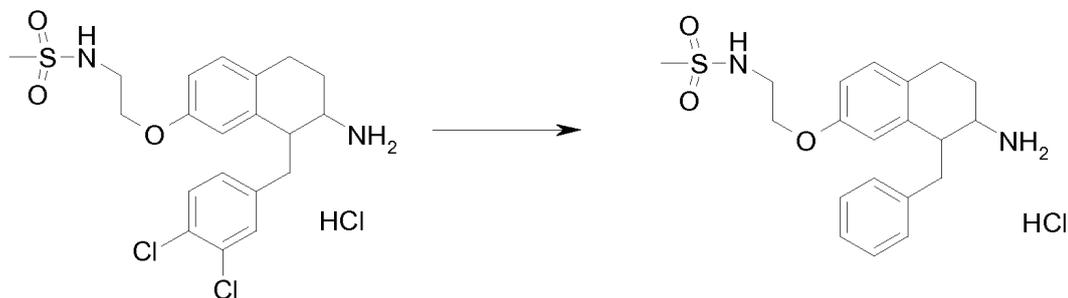
Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 433 Calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_4S$ = 432

35

Ejemplo 97:

Clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metanosulfonamida



5

Se suspendió clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil]metanosulfonamida (50,0 mg, 0,104 mmol), Pd-C al 10 % (1,10 mg), y monohidrato de hidrazina (522 mg, 10,4 mmol) en etanol (5 ml) y se agitó durante 4 h bajo reflujo. Se añadió agua y CH₂Cl₂, la mezcla se filtró, y el material filtrado se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, y concentró para dar un residuo que se purificó mediante precipitación a partir de éter diisopropílico. El residuo se transfirió a una sal de HCl y finalmente dio el producto como un sólido blanco (31 mg, 72 %).

10

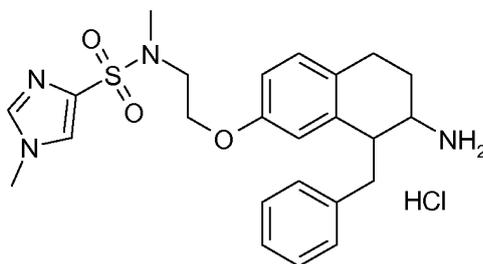
ESI-EM [M+H⁺] = 375 Calculado para C₂₀H₂₆N₂O₃S = 374

15

Ejemplo 98:

Clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-Metil-1H-imidazol-4-sulfónico

20



Se preparó clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 3 y 89.

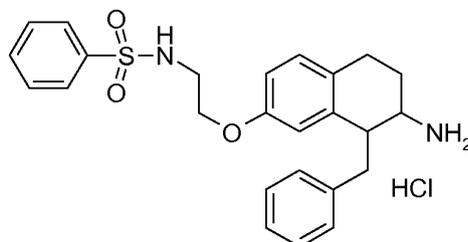
25

ESI-EM [M+H⁺] = 455 Calculado para C₂₄H₃₀N₄O₃S = 454

Ejemplo 99:

Clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-bencenosulfonamida;

30



Se preparó clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-bencenosulfonamida a partir de clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-bencenosulfonamida (ejemplo 16) análogamente al ejemplo 3 y 97.

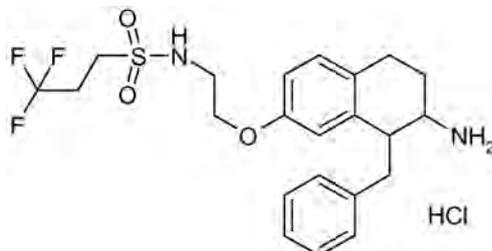
35

ESI-EM [M+H⁺] = 437 Calculado para C₂₅H₂₈N₂O₃S = 436

Ejemplo 100:

Clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfónico

5



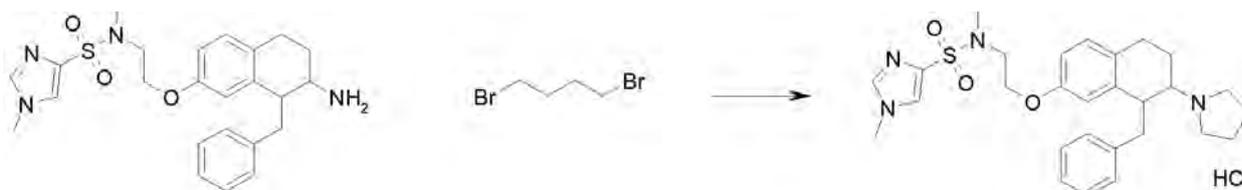
Se preparó clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 3 y 97.

10 ESI-EM $[M+H^+] = 457$ Calculado para $C_{22}H_{27}F_3N_2O_3S = 456$

Ejemplo 101:

Clorhidrato de [2-(8-bencil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

15



Se disolvió clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N,1-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida (98), 1,4-dibromobutano (49,9 mg, 0,231 mmol), y trietilamina (31,2 mg, 0,308 mmol) en acetonitrilo (3 ml) y se agitó durante 2 h a 130 °C en el microondas. Se añadió agua y acetato de etilo y la fase orgánica se separó. Después de la extracción de la fase acuosa con acetato de etilo las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 5:95). El residuo se transfirió a una sal de HCl y finalmente dio el producto como un sólido blanco (8,5 mg, 10 %) después de la precipitación a partir de éter diisopropílico.

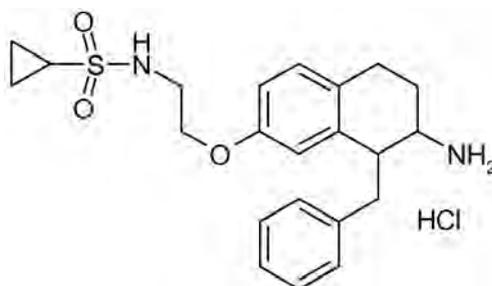
25

ESI-EM $[M+H^+] = 509$ Calculado para $C_{28}H_{36}N_4O_3S = 508$

Ejemplo 102:

Clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico

30



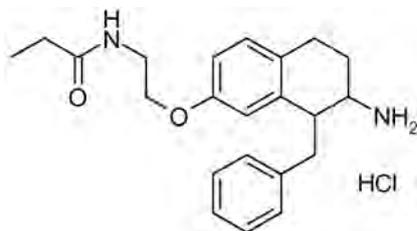
Se preparó clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido ciclopropanosulfónico análogamente al ejemplo 3 y 97.

35

ESI-EM $[M+H^+] = 401$ Calculado para $C_{22}H_{28}N_2O_3S = 400$

Ejemplo 103:

Clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-propionamida



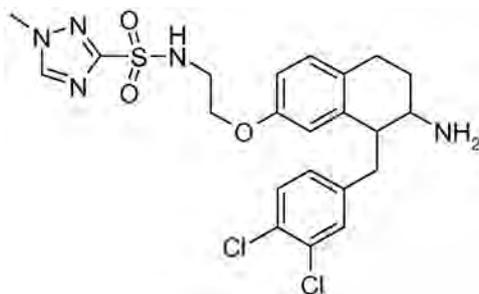
5

Se disolvió clorhidrato de 7-(2-aminoetoxi)-1-(3,4-diclorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (ejemplo 2.1, 100 mg, 0,229 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (30,7 mg, 0,252 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y se añadió cloruro de propionilo (30,7 mg, 0,252 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por 14 h se añadió HCl 0,5 N y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 saturado y solución de NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró para dar un residuo. Se obtuvo 1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-propionamidoetoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo sólido blanco (98 mg, 87 %) a partir de precipitación en acetato de etilo. La transformación adicional análogamente al ejemplo 2 y 97 finalmente dio clorhidrato de N-[2-(7-Amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-propionamida.

15 ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 353$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 = 352$

Ejemplo 104:

20 [2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfónico

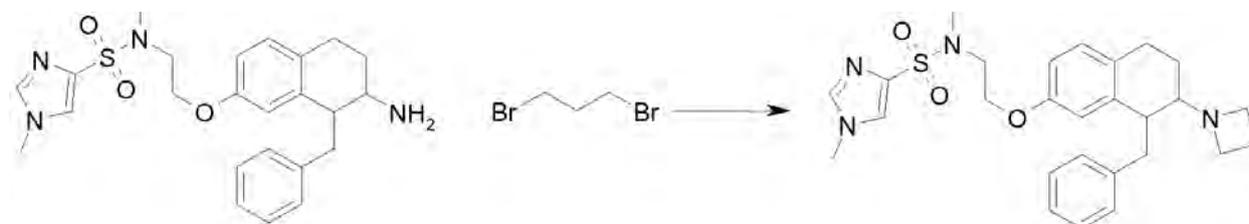


25 Se preparó {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfónico análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 510$ Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S} = 509$

Ejemplo 105:

30 [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



35 Se preparó [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 101.

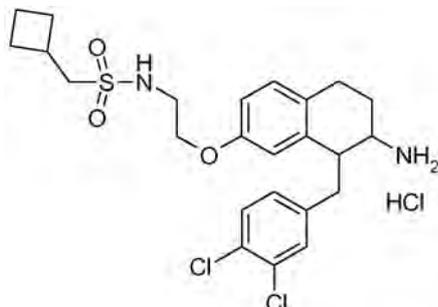
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 495$ Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} = 494$

Ejemplo 106:

Clorhidrato de metanosulfonamida

N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclobutil-

5



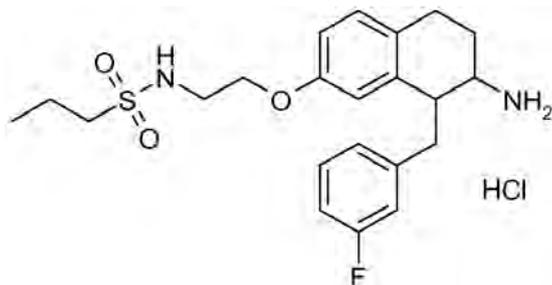
Se preparó clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclobutil-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 3.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 497 Calculado para $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ = 496

Ejemplo 107:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

15

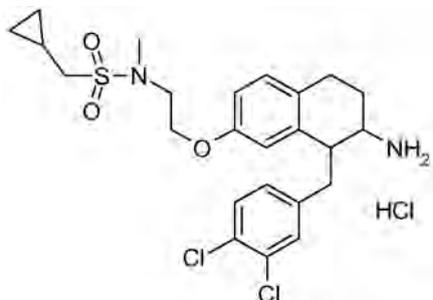


20 Se preparó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 421 Calculado para $C_{22}H_{29}FN_2O_3S$ = 420

Ejemplo 108:

25 Clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-N-metil-metanosulfonamida

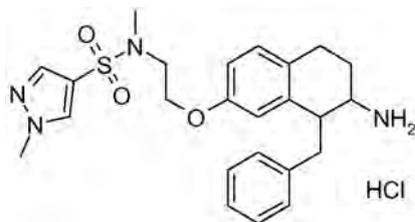


30 Se preparó clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-N-metil-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 11.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 497 Calculado para $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ = 496

Ejemplo 109:

[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



5

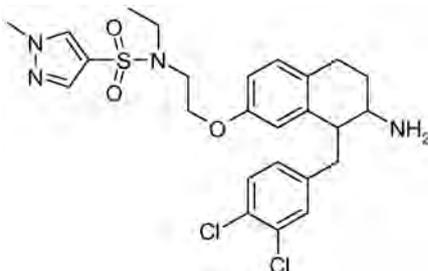
Se preparó [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 3 y 89.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 Calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_3S$ = 454

10

Ejemplo 110:

N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



15

Se preparó N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 11.

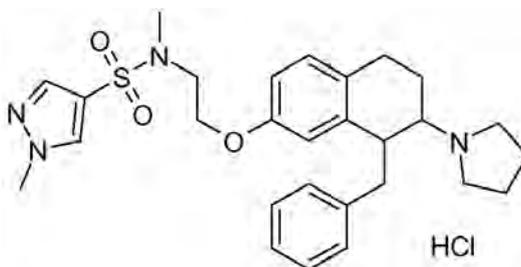
ESI-EM $[M+H]^+$ = 537 Calculado para $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_3S$ = 536

20

Ejemplo 111:

Clorhidrato de [2-(8-bencil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

25



Se preparó clorhidrato de [2-(8-bencil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 50.

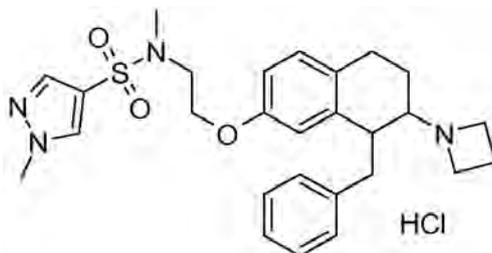
ESI-EM $[M+H]^+$ = 509 Calculado para $C_{28}H_{36}N_4O_3S$ = 508

30

Ejemplo 112:

Clorhidrato de [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

5



Se preparó clorhidrato de [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 50.

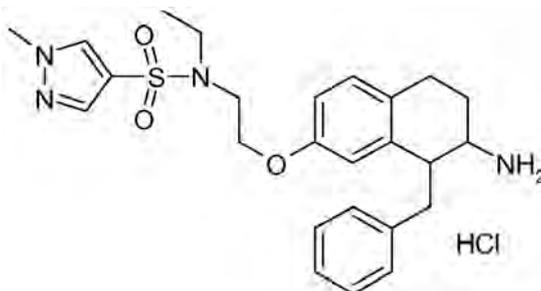
ESI-EM $[M+H]^+$ = 495 Calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S$ = 494

10

Ejemplo 113:

Clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida

15



Se preparó clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 3 y 89.

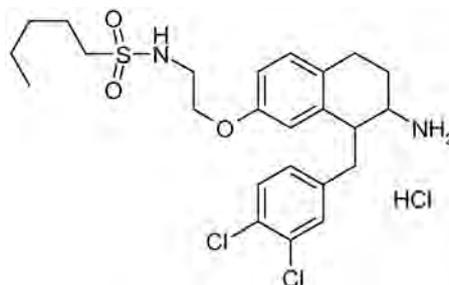
ESI-EM $[M+H]^+$ = 469 Calculado para $C_{25}H_{32}N_4O_3S$ = 468

20

Ejemplo 114:

Clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)pentan-1-sulfonamida

25



Se preparó clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)pentan-1-sulfonamida análogamente al ejemplo 3.

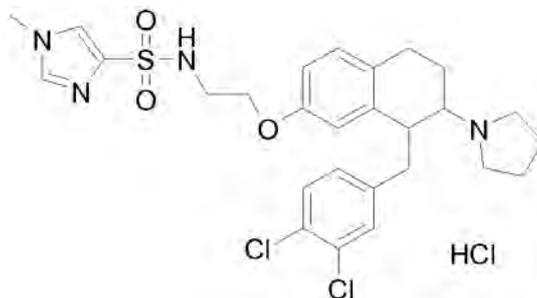
ESI-EM $[M+H]^+$ = 499 Calculado para $C_{24}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ = 498

30

Ejemplo 115:

Clorhidrato de N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

5



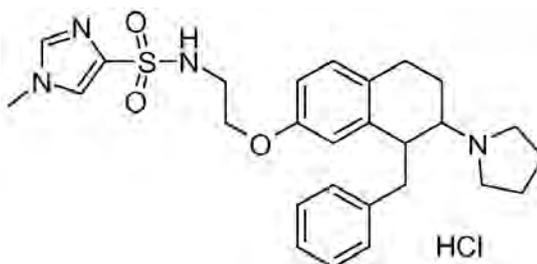
Se preparó clorhidrato de N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 88.

10 ESI-EM $[M+H^+] = 536$ Calculado para $C_{27}H_{32}Cl_2N_4O_3S = 535$

Ejemplo 116:

Clorhidrato de N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

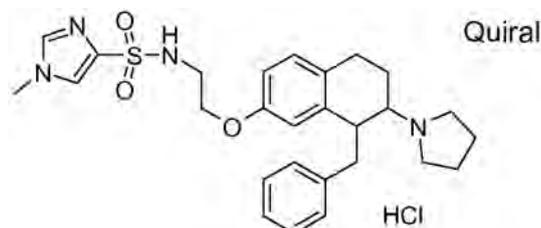
15



Se preparó clorhidrato de N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida a partir de N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (ejemplo 115) análogamente a 97.

20 ESI-EM $[M+H^+] = 495$ Calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S = 494$

Ejemplo 117, 118: Enantiómeros (1 y 2 de 116)



25

El racemato de clorhidrato de N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (ej. 116) se separó mediante cromatografía quiral sobre Chiracel AD (n-heptano/ etanol 35:65, 0,1 % TEA, 9 ml/min) para dar (después de la transferencia a la forma salina) clorhidrato de (-)-N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida ($[\alpha] = -76.0^\circ$ en MeOH, $c = 1,040$ g/100 ml [ej. 117]) y clorhidrato de (+)-N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida ($[\alpha] = -77.7^\circ$ en MeOH, $c = 0,382$ g/100 ml ej. 118)].

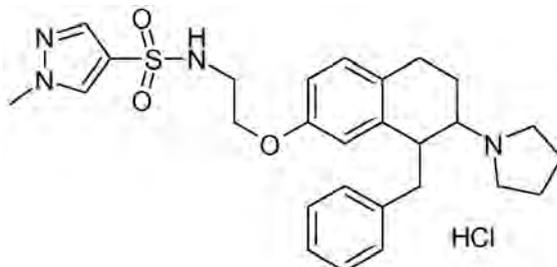
30

ESI-EM $[M+H^+] = 495$ Calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S = 494$

35

Ejemplo 119:

Clorhidrato de N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



5

Se preparó clorhidrato de N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida a partir de N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (ejemplo 114) análogamente a 97.

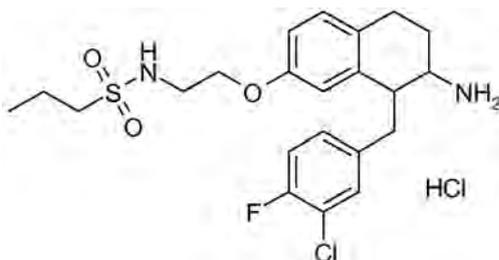
ESI-EM $[M+H]^+$ = 495 Calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S$ = 494

10

Ejemplo 120:

Clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-(3-cloro-4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)propan-1-sulfonamida

15



Se preparó clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-(3-cloro-4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)propan-1-sulfonamida análogamente al ejemplo 3.

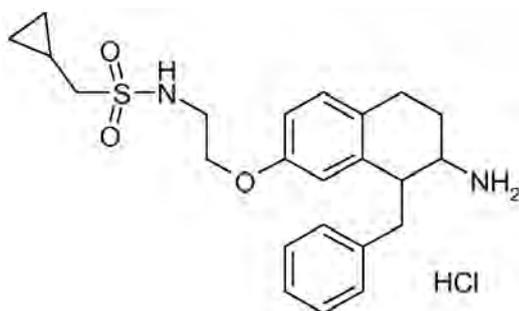
ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 Calculado para $C_{22}H_{28}ClFN_2O_3S$ = 454

20

Ejemplo 121:

Clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida

25



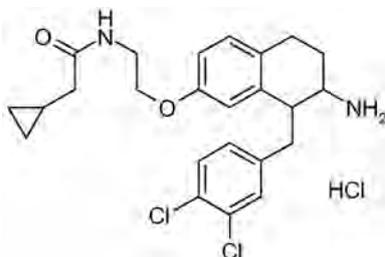
Se preparó clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 415 Calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_3S$ = 414

30

Ejemplo 122:

Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-2-ciclopropilacetamida



5

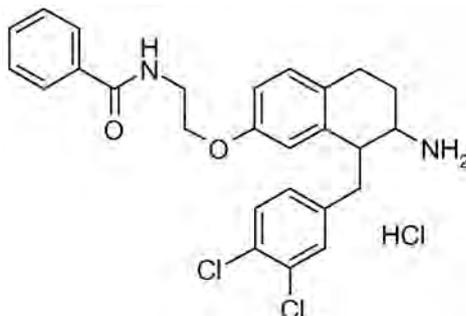
Se sintetizó clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-2-ciclopropilacetamida análogamente al ejemplo 103.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{28}Cl_2N_2O_2$ = 446

10

Ejemplo 123

Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)benzamida



15

Se sintetizó clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)benzamida análogamente al ejemplo 103.

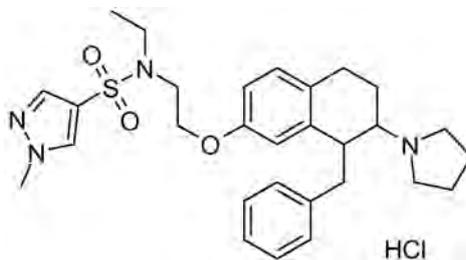
ESI-EM $[M+H]^+$ = 469 Calculado para $C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_2$ = 468

20

Ejemplo 124:

Clorhidrato de N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida

25



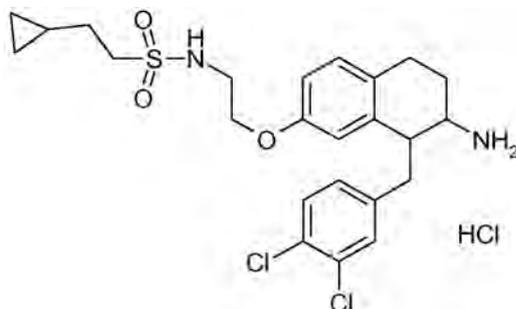
Se sintetizó clorhidrato de N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida a partir de clorhidrato de N-(2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida (ejemplo 113) análogamente al ejemplo 97.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 523 Calculado para $C_{29}H_{38}N_4O_3S$ = 522

30

Ejemplo 125:

Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-2-ciclopropiletansulfonamida



5

Se preparó clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-2-ciclopropiletansulfonamida análogamente al ejemplo 3.

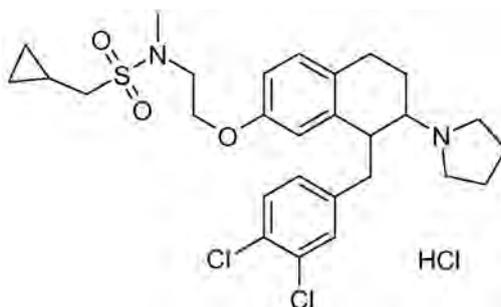
ESI-EM $[M+H]^+$ = 497 Calculado para $C_{24}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ = 496

10

Ejemplo 126:

Clorhidrato de C-ciclopropil-N-{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-N-metilmetanosulfonamida

15



Se sintetizó clorhidrato de C-ciclopropil-N-{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-N-metilmetanosulfonamida análogamente a los ejemplos 89, 97, 101.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 551 Calculado para $C_{28}H_{36}Cl_2N_2O_3S$ = 550

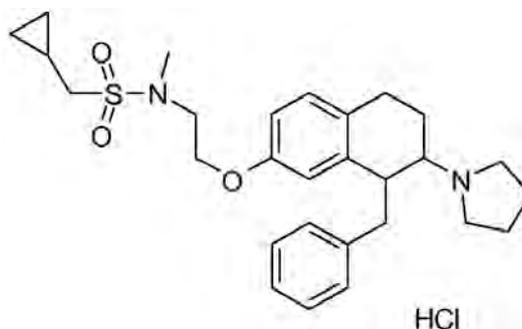
20

Ejemplo 127:

Clorhidrato de metilmetansulfonamida

N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-

25



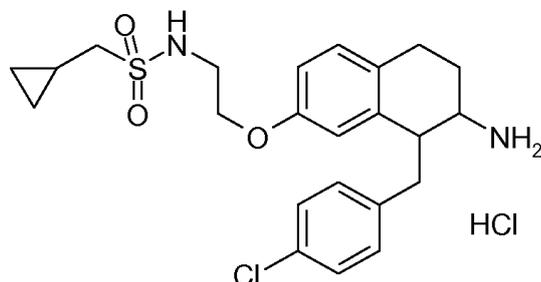
Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida a partir de Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N-metilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 97.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 483 Calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_3S$ = 482

30

Ejemplo 128:

Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida



5

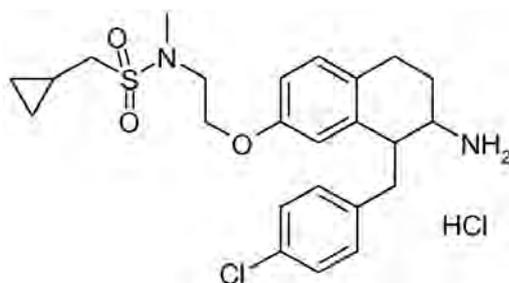
Se preparó Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{23}H_{29}ClN_2O_3S$ = 448

10

Ejemplo 129:

Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida



15

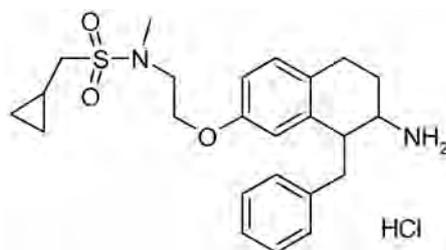
Se preparó Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 3, la N-metilación se llevó a cabo de acuerdo con 89.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 463 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$ = 462

20

Ejemplo 130:

Clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-C-ciclopropil-N-metil-metanosulfonamida



25

Se preparó Clorhidrato de N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-C-ciclopropil-N-metil-metanosulfonamida a partir de Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida (ejemplo 108) análogamente al ejemplo 97.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 429 Calculado para $C_{24}H_{32}N_2O_3S$ = 428

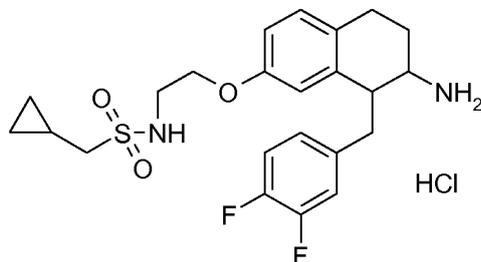
30

Ejemplo 131:

Clorhidrato de
ciclopropilmetansulfonamida

N-(2-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-

5



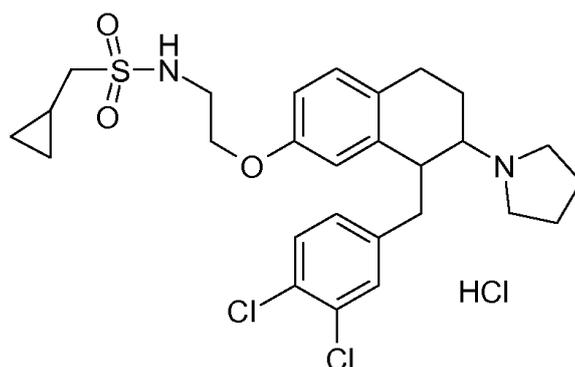
Se preparó Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 3.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 451 Calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_2O_3S$ = 450

Ejemplo 132:

Clorhidrato de C-Ciclopropil-N-{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida

15



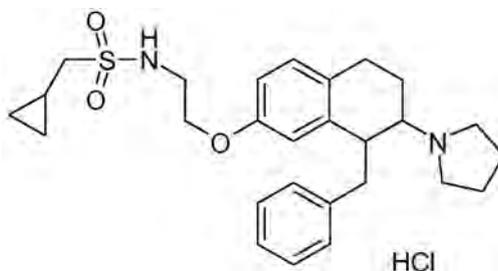
Se preparó Clorhidrato de C-Ciclopropil-N-{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida análogamente al ejemplo 88.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 537 Calculado para $C_{27}H_{34}Cl_2N_2O_3S$ = 536

Ejemplo 133:

Clorhidrato de N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida

25



Se preparó Clorhidrato de N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida se preparó a partir de Clorhidrato de C-ciclopropil-N-{2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida (ejemplo 132) análogamente al ejemplo 97.

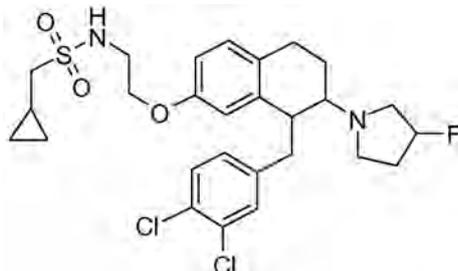
30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 469 Calculado para $C_{27}H_{36}N_2O_3S$ = 468

Ejemplo 134:

1-Ciclopropil-N-[2-((8-(3,4-diclorobencil)-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil]metanosulfonamida

5



Se disolvió 7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (691 mg, 2,146 mmol, ejemplo 34), 2 eq de 1,4-dibromo-2-fluorobutano, y 3 eq de trietilamina en acetonitrilo (10 ml) y se calentó en el microondas durante 2 h. La adición de agua con acetato de etilo, lavado de la fase orgánica con NaHCO₃ saturado, NaCl, secando sobre Na₂SO₄ y cromatografía instantánea (gel de sílice, CH₂Cl₂/ MeOH 95:5) dio 8-(3,4-diclorobencil)-7-(3-fluoropirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (330 mg, 39 %). La cadena lineal de etileno sulfonamida se añadió análogamente a los ejemplos 1, 7, 8 para dar 1-ciclopropil-N-[2-((8-(3,4-diclorobencil)-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil]metanosulfonamida.

10

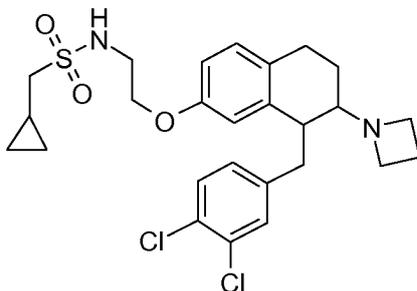
15

ESI-EM [M+H⁺] = 555 Calculado para C₂₇H₃₃Cl₂FN₂O₃S = 554

Ejemplo 135:

N-(2-((7-(azetidín-1-il)-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida

20



Se preparó N-(2-((7-(azetidín-1-il)-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 320.

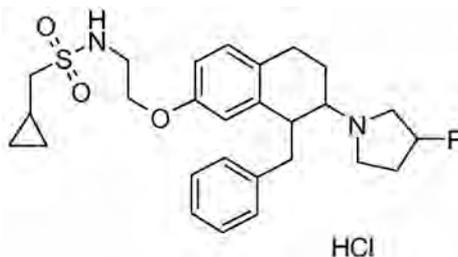
25

ESI-EM [M+H⁺] = 523 Calculado para C₂₆H₃₂Cl₂N₂O₃S = 522

Ejemplo 136:

Clorhidrato de N-[2-((8-bencil-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil]-1-ciclopropilmetansulfonamida

30



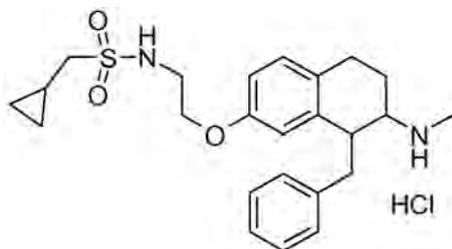
Se sintetizó Clorhidrato de N-[2-((8-bencil-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil]-1-ciclopropilmetansulfonamida a partir de 1-ciclopropil-N-[2-((8-(3,4-diclorobencil)-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil]metanosulfonamida (ejemplo 134) análogamente a 97.

35

ESI-EM [M+H⁺] = 487 Calculado para C₂₇H₃₅FN₂O₃S = 486

Ejemplo 137:

Clorhidrato de N-(2-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida

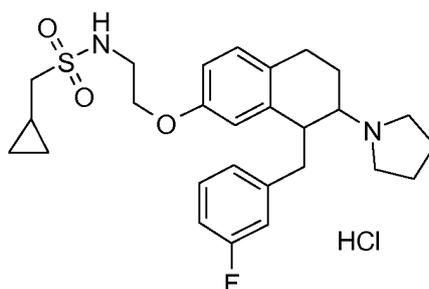


5

La síntesis se llevó a cabo comenzando a partir de 1-bencil-7-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (sintetizado análogamente al ejemplo 3), el cual se disolvió en THF (50 ml), después de lo cual se añadió LiAlH_4 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 h a reflujo. La adición de NaOH acuoso 2 N, la extracción con CH_2Cl_2 , lavado de las capas orgánicas con solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl y la evaporación del solvente dio un residuo que se trató con $i\text{PrOH}/\text{HCl}$ después de lo cual el producto precipitó. Después de la filtración se obtuvo una sal blanca (287 mg, 58 %).
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 429$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 428$

15 Ejemplo 138:

Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida



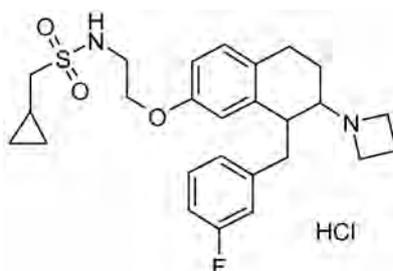
20

Se sintetizó Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida análogamente a los ejemplos 264/88.
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 487$ $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 486$

25

Ejemplo 139:

Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida



30

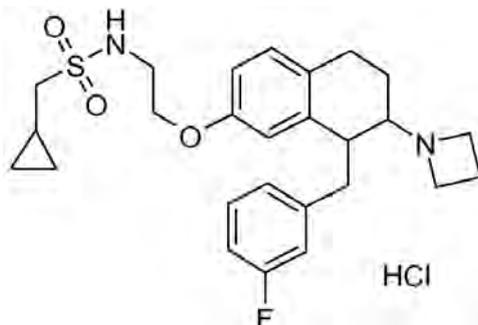
Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 320.
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 473$ $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} = 472$

35

Ejemplo 140:

Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

5



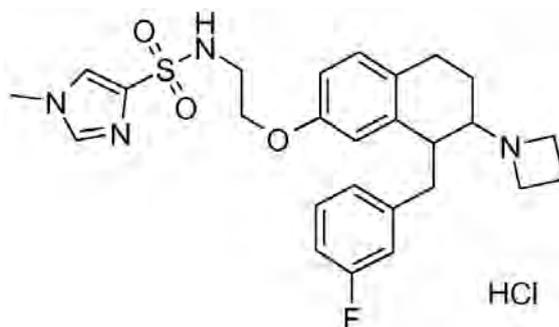
Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente a los ejemplos 264/88.

10 ESI-EM $[M+H^+] = 513$ $C_{27}H_{33}FN_4O_3S = 512$

Ejemplo 141:

Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

15

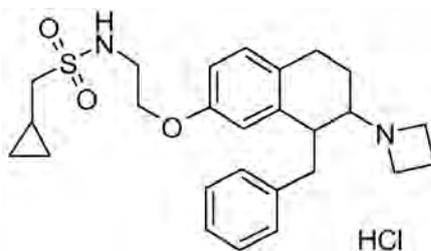


Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 320.

20 ESI-EM $[M+H^+] = 499$ $C_{26}H_{31}FN_4O_3S = 498$

Ejemplo 142:

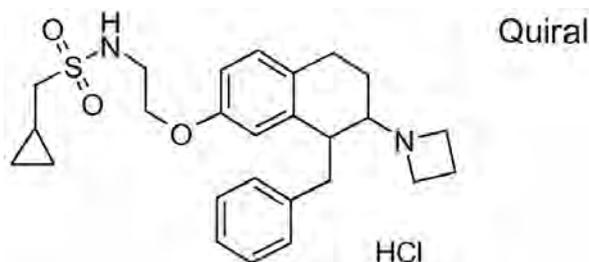
25 Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida



Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 320.

30 ESI-EM $[M+H^+] = 455$ $C_{26}H_{34}N_2O_3S = 454$

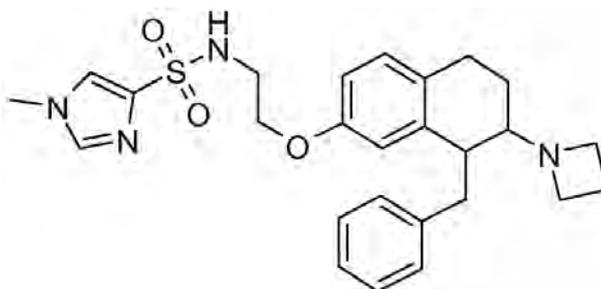
Ejemplos 143, 144: Enantiómeros (1 y 2 de ejemplo 142)



- 5 El racemato de Clorhidrato de N-(2-[[7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida (ejemplo 142) se separó mediante cromatografía quiral sobre Chiracel AD (n-heptano/etanol 35:65, 0,1 % TEA, 9 ml/min) para dar (después de la transferencia a la forma salina) (-)-N-(2-(7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida ($[\alpha] = -103,0^\circ$ en MeOH, $c=0,461$ g/100 ml [ejemplo 143]) y succinato de (+)-N-(2-(7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida ($[\alpha] = +57,0^\circ$ en MeOH, $c=0,508$ g/100 ml [ejemplo 144]).
- 10 ESI-EM $[M+H]^+ = 455$ $C_{26}H_{34}N_2O_3S = 454$

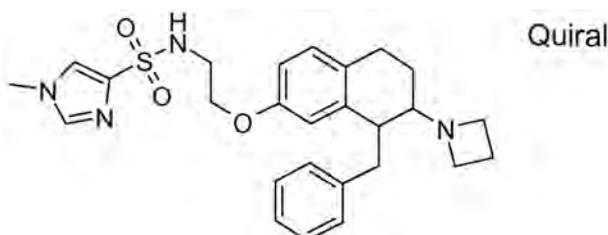
Ejemplo 145:

- 15 N-(2-[[7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



- 20 Se sintetizó N-(2-[[7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 320.
- ESI-EM $[M+H]^+ = 481$ $C_{26}H_{32}N_4O_3S = 480$

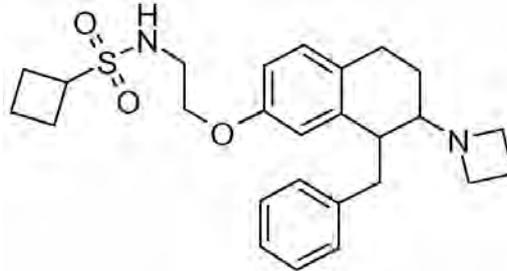
Ejemplo 146:



- 25 El racemato de N-(2-[[7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (145) se puede separar mediante cromatografía quiral para dar (después de la transferencia a la forma salina) fumarato de (-)-N-(2-((7S,8R)-7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida ($[\alpha] = -81,4^\circ$ en MeOH, $c=0,409$ g/100 ml).
- 30 ESI-EM $[M+H]^+ = 481$ Calculado para $C_{27}H_{34}N_4O_3S = 480$

Ejemplo 147:

N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)ciclobutanosulfonamida



5

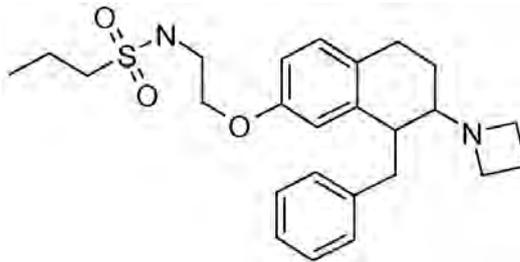
Se sintetizó N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)ciclobutanosulfonamida análogamente al ejemplo 320.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 $C_{26}H_{34}N_2O_3S$ = 454

10

Ejemplo 148:

[2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido propan-1-sulfónico



15

Se sintetizó [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 320.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 443 $C_{25}H_{34}N_2O_3S$ = 442

20

Ejemplo 149:

Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

25



Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida análogamente a los ejemplos 264/88.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 512 $C_{28}H_{34}FN_3O_3S$ = 511

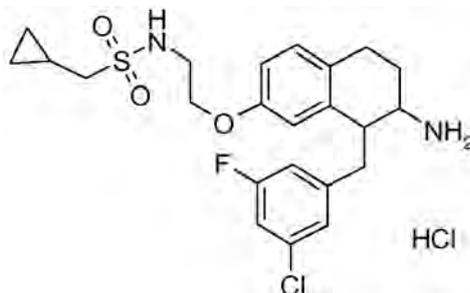
30

Ejemplo 150:

Clorhidrato de
ciclopropilmetansulfonamida

N-(2-([7-amino-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-

5



Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-

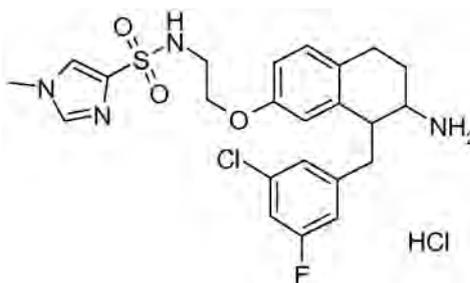
ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 3.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 467 $C_{23}H_{28}ClFN_2O_3S$ = 466

Ejemplo 151:

Clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-

15 sulfonamida



Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-metil-1H-

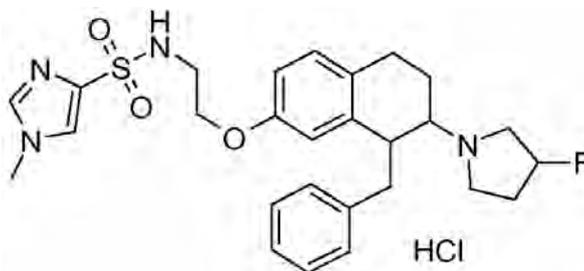
20 imidazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 493 $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3S$ = 492

Ejemplo 152:

Clorhidrato de N-[2-([8-bencil-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil]-1-metil-1H-imidazol-4-

25 sulfonamida



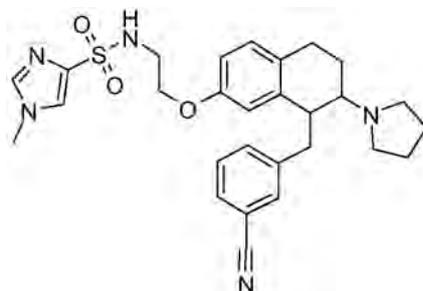
Se sintetizó Clorhidrato de N-[2-([8-bencil-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil]-1-metil-1H-

30 imidazol-4-sulfonamida análogamente a 264/88.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 513 $C_{27}H_{33}FN_4O_3S$ = 512

Ejemplo 153:

N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



5

Se sintetizó N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente a 264/88.

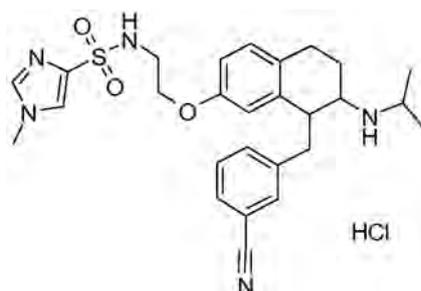
ESI-EM $[M+H]^+$ = 520 $C_{28}H_{33}N_5O_3S$ = 519

10

Ejemplo 154:

Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

15



Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 88.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 508 $C_{27}H_{33}N_5O_3S$ = 507

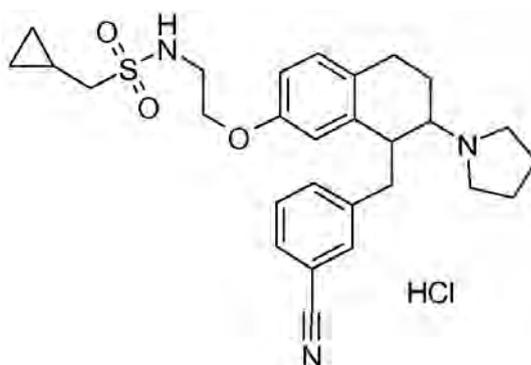
20

Ejemplo 155:

Clorhidrato de ciclopropilmetansulfonamida

N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-

25



Se sintetizó clorhidrato de N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente a los ejemplos 264/88.

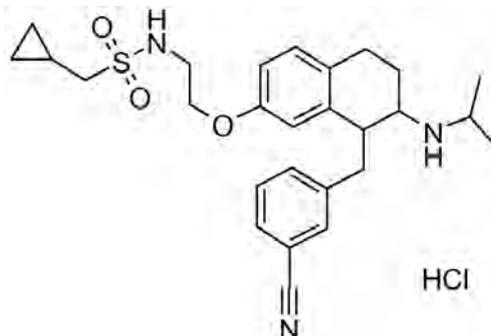
ESI-EM $[M+H]^+$ = 494 $C_{28}H_{35}N_3O_3S$ = 493

30

Ejemplo 156:

Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida

5



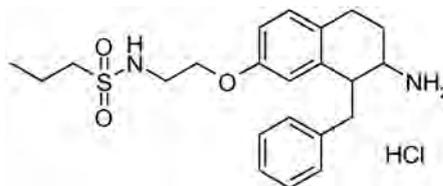
Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 88.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 482 $C_{27}H_{35}N_3O_3S$ = 481

Ejemplo 157:

Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)propan-1-sulfonamida

15



Se sintetizó Clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)propan-1-sulfonamida a partir de Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]oxi}-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico (ejemplo 8) análogamente al ejemplo 97.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 403 $C_{22}H_{30}N_2O_3S$ = 402.

Ejemplo 158:

25 Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-cloro-5-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida



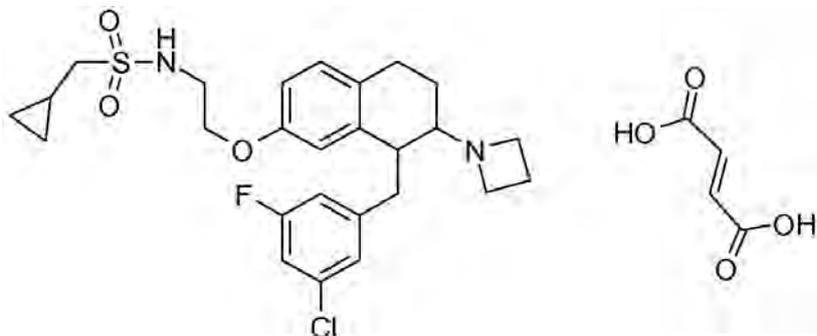
30 La síntesis se llevó a cabo comenzando a partir de 1-(3-cloro-5-fluorobencil)-7-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (sintetizado análogamente al ejemplo 3), el cual se disolvió en THF (50 ml), después de lo cual se añadió $LiAlH_4$ a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 h a reflujo. La adición de NaOH acuoso 2 N, extracción con CH_2Cl_2 , lavando de las capas orgánicas con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl y la evaporación del solvente dio un residuo que se trató con iPrOH/HCl después de lo cual el producto precipitó. Después de la filtración se obtuvo una sal blanca (134 mg, 39 %).

35 ESI-EM $[M+H]^+$ = 481 Calculado para $C_{24}H_{30}ClFN_2O_3S$ = 480

Ejemplo 159:

(2E)-but-2-endioato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida

5



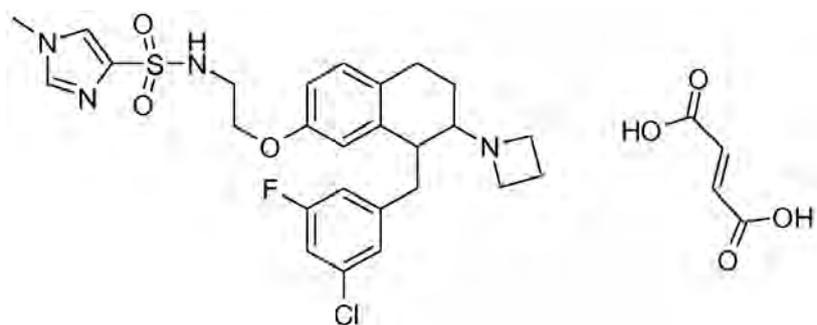
Se sintetizó (2E)-but-2-endioato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida análogamente al ejemplo 320.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 507 $C_{26}H_{32}ClFN_2O_3S$ = 506

Ejemplo 160:

(2E)-but-2-endioato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

15



Se sintetizó (2E)-but-2-endioato de N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente al ejemplo 320.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 533 $C_{26}H_{30}ClFN_4O_3S$ = 532

Ejemplo 161:

25 1-Ciclopropil-N-(2-[[8-(4-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida



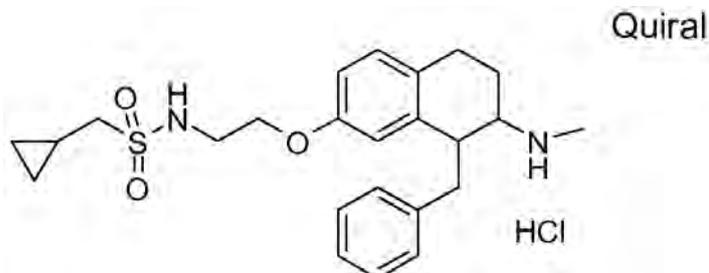
La síntesis se llevó a cabo comenzando a partir de 7-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)-etoxi)-1-(4-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (sintetizado análogamente al ejemplo 3), el cual se disolvió en THF (50 ml), después de lo cual se añadió $LiAlH_4$ a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 h a reflujo. La adición de NaOH acuoso 2 N, extracción con CH_2Cl_2 , lavado de las capas orgánicas con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl y evaporación del solvente dio un residuo que se trató con iPrOH/HCl después de lo cual el producto precipitó. Después de la filtración se obtuvo una sal blanca (89 mg, 76 %).

35 ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 $C_{24}H_{31}FN_2O_3S$ = 446

Ejemplo 162:

Clorhidrato de (-)-N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

5

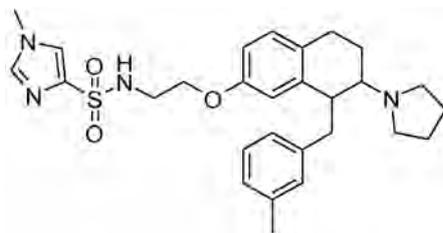


La síntesis se llevó a cabo comenzando a partir de (-)-1-bencil-7-(2-(ciclopropilmetil-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (137), el cual se disolvió en THF (50 ml), después de lo cual se añadió LiAlH_4 a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 h a reflujo. La adición de NaOH acuoso 2 N, extracción con CH_2Cl_2 , lavado de las capas orgánicas con solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl y la evaporación del solvente dio un residuo que se trató con iPrOH/HCl después de lo cual el producto precipitó. Después de la filtración se obtuvo una sal blanca (102 mg, 79 %). El racemato se separó mediante cromatografía quiral sobre Chiracel AD (n-heptano/ etanol/ terc-butanol 800:150:50) para dar (después de la transferencia a la forma salina) Clorhidrato de (-)-N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida ($[\alpha] = -80,5^\circ$ en MeOH , $c = 0,191$ g/100 ml). ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 429$ $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} = 428$.

Ejemplo 163:

20

1-metil-N-(2-[[8-(3-metilbencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1H-imidazol-4-sulfonamida;

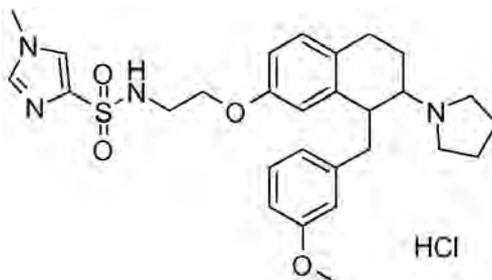


Se sintetizó 1-metil-N-(2-[[8-(3-metilbencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente a 264/88. ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 509$ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} = 508$

Ejemplo 164:

30

Clorhidrato de N-(2-[[8-(3-metoxibencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



35

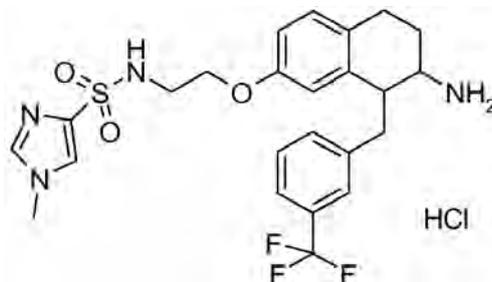
Se sintetizó clorhidrato de N-(2-[[8-(3-metoxibencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida análogamente a los ejemplos 264/88. ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 525$ $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} = 524$

40

Ejemplo 165:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

5



Se sintetizó clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico análogamente al ejemplo 3.

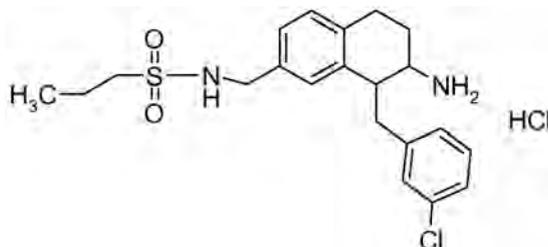
ESI-EM $[M+H]^+$ = 509 $C_{24}H_{27}F_3N_4O_3S$ = 508

Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 40:

Ejemplo 166:

15

Clorhidrato de N-[(7-amino-8-(3-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]propan-1-sulfonamida

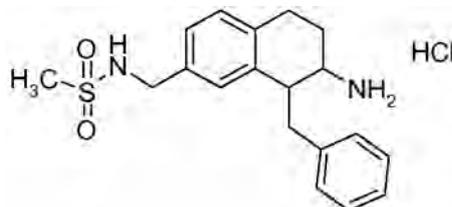


ESI-EM $[M+H]^+$ = 407 Calculado para $C_{21}H_{27}ClN_2O_2S$ = 406

Ejemplo 167:

Clorhidrato de N-[(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]metanosulfonamida

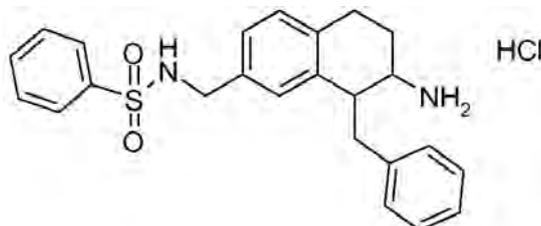
25



ESI-EM $[M+H]^+$ = 345 Calculado para $C_{19}H_{24}N_2O_2S$ = 344

Ejemplo 168:

Clorhidrato de N-[(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]bencenosulfonamida;

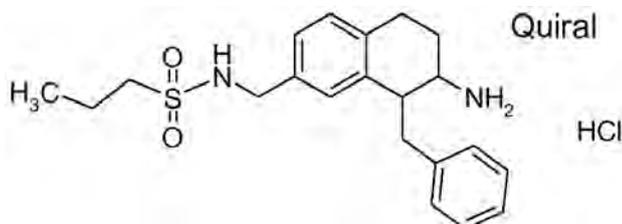


35

ESI-EM $[M+H]^+$ = 407 Calculado para $C_{24}H_{26}N_2O_2S$ = 406

Ejemplo 169:

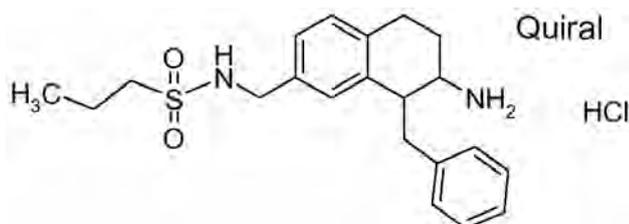
- 5 Enantiómero 2 de Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



- 10 El compuesto se obtuvo mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H 30 mm ID x 250 mm, n-hexano/EtOH/MeOH/dietilamina = 20/40/40/0,1) a partir del compuesto racémico (ejemplo 42) como el primer pico de la elución. Rotación óptica = -50° (589 nm, 25 °C, c = 0,1 en metanol).
ESI-EM $[M+H]^+$ = 373 Calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_2S$ = 372

Ejemplo 170:

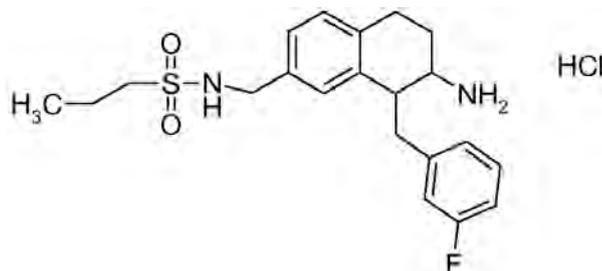
- 15 Enantiómero 1 de Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;



- 20 El compuesto se obtuvo mediante cromatografía quiral (Chiralpak AD-H 30 mm ID x 250 mm, n-hexano/EtOH/MeOH/dietilamina = 20/40/40/0,1) a partir del compuesto racémico (ejemplo 42) como el segundo pico de la elución. Rotación óptica = $+49^\circ$ (589 nm, 25 °C, c = 0,1 en metanol).
ESI-EM $[M+H]^+$ = 373 Calculado para $C_{21}H_{28}N_2O_2S$ = 372

25 Ejemplo 171:

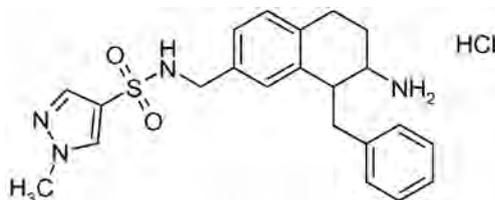
Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



- 30 ESI-EM $[M+H]^+$ = 391 Calculado para $C_{21}H_{27}FN_2O_2S$ = 390

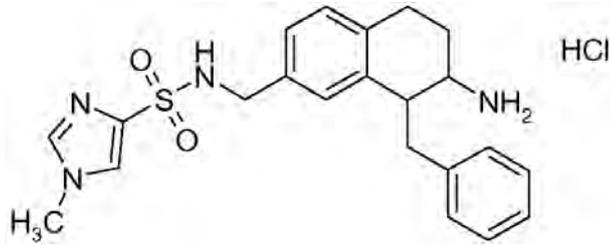
Ejemplo 172:

- 35 Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 411 Calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ = 410

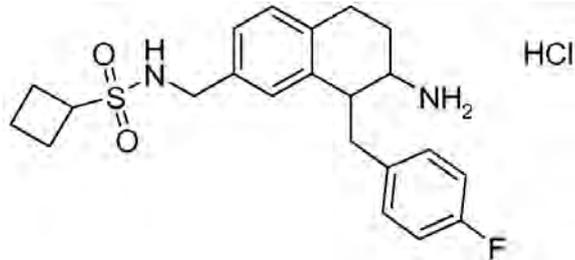
5 Ejemplo 173: Clorhidrato de N-[(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 411 Calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ = 410

10 Ejemplo 174:

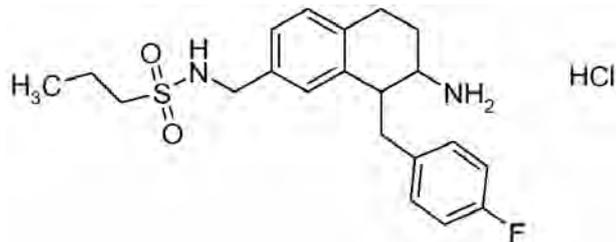
Clorhidrato de N-[(7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]ciclobutanosulfonamida



15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 403 Calculado para $C_{22}H_{27}FN_2O_2S$ = 402

20 Ejemplo 175:

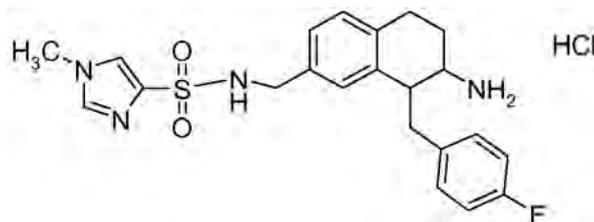
Clorhidrato de N-[(7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]propan-1-sulfonamida



25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 391 Calculado para $C_{21}H_{27}FN_2O_2S$ = 390

Ejemplo 176:

30 Clorhidrato de N-[(7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

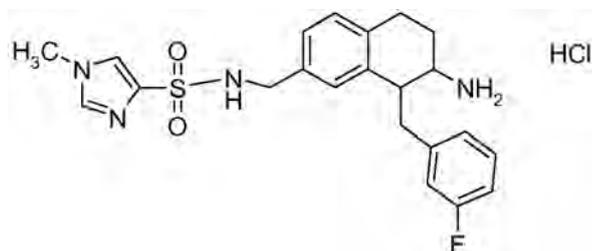


ESI-EM $[M+H]^+$ = 429 Calculado para $C_{22}H_{25}FN_4O_2S$ = 428

35

Ejemplo 177:

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



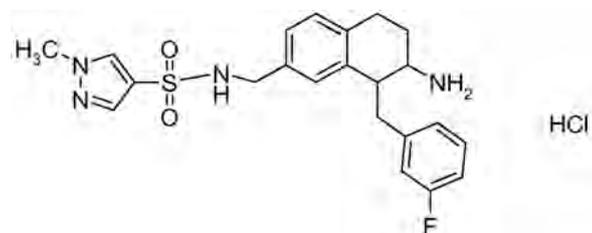
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 429 Calculado para $C_{22}H_{25}FN_4O_2S$ = 428

Ejemplo 178:

10

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida

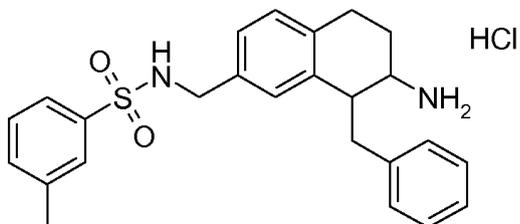


15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 429 Calculado para $C_{22}H_{25}FN_4O_2S$ = 428

Ejemplo 179:

20

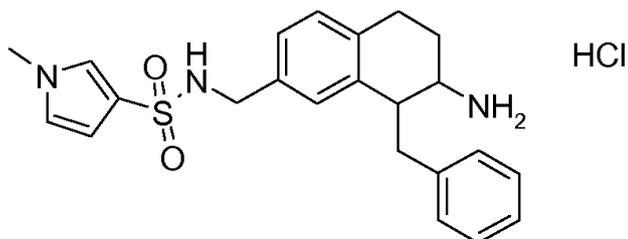
Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-metilbencensulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 421 Calculado para $C_{25}H_{28}N_2O_2S$ = 420

25 Ejemplo 180:

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

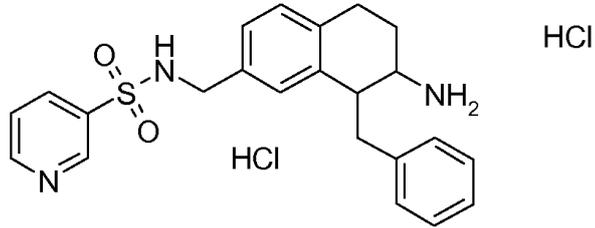


30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 410 Calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_2S$ = 409

Ejemplo 181:

Diclorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]piridin-3-sulfonamida



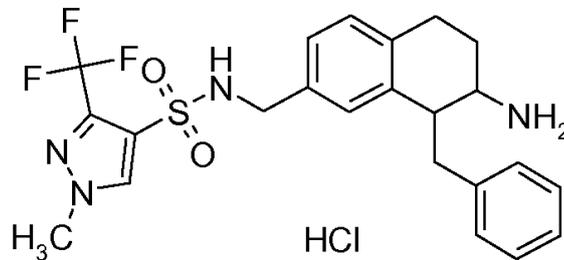
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 408 Calculado para $C_{23}H_{25}N_3O_2S$ = 407

Ejemplo 182:

10

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonamida



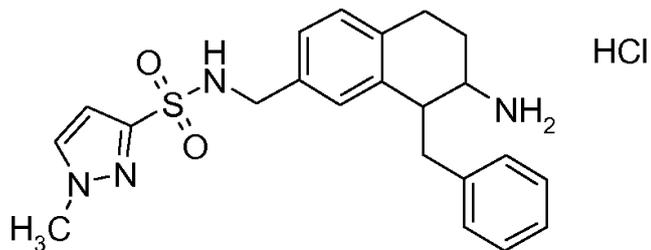
15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 479 Calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_4O_2S$ = 478

Ejemplo 183:

20

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida

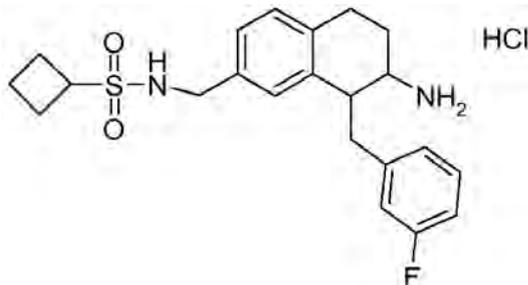


25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 411 Calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_2S$ = 410

Ejemplo 184:

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutanosulfonamida



30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 403 Calculado para $C_{22}H_{27}FN_2O_2S$ = 402

Ejemplo 185:

Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;



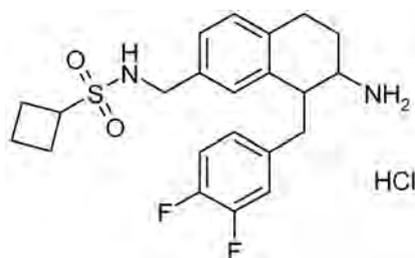
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 421 Calculado para $C_{22}H_{26}F_2N_2O_2S$ = 420

Ejemplo 186:

10

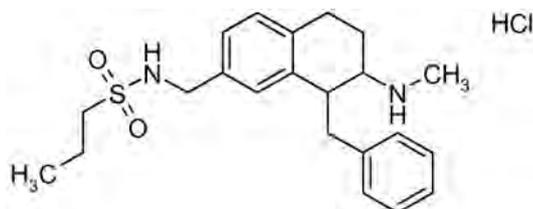
Clorhidrato de N-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutanosulfonamida

15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 421 Calculado para $C_{22}H_{26}F_2N_2O_2S$ = 420

Ejemplo 187:

20

Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



Se disolvió [1-bencil-7-[[propilsulfonyl]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *tert*-Butilo preparado análogamente al ejemplo 39 (1240 mg, 2,62 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió una solución de hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 7,87 ml, 7,87 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se calentó a 60 °C durante 1 h. El proceso acuoso, la purificación del producto extraído mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol) y tratamiento con ácido clorhídrico 1,25 M en etanol seguido por concentración al vacío dio el producto deseado. Rendimiento: 590 mg (1,4 moles, 53 %).

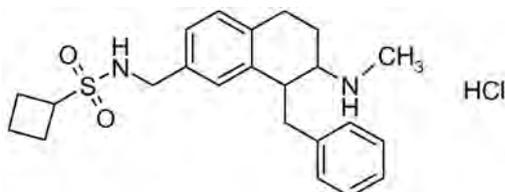
25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 425 Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ = 424

30

Análogamente al ejemplo 187 se prepararon los siguientes ejemplos:

Ejemplo 188:

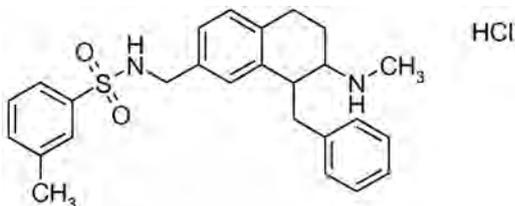
35 Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutanosulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 400 Calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_2S$ = 399

Ejemplo 189:

5 Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-metilbencensulfonamida;

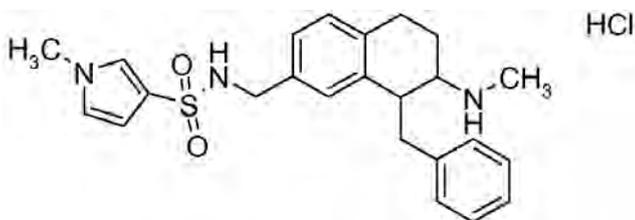


ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{26}H_{30}N_2O_2S$ = 434

10

Ejemplo 190:

Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida



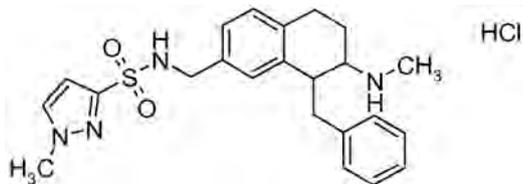
15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 424 Calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_2S$ = 423

Ejemplo 191:

20

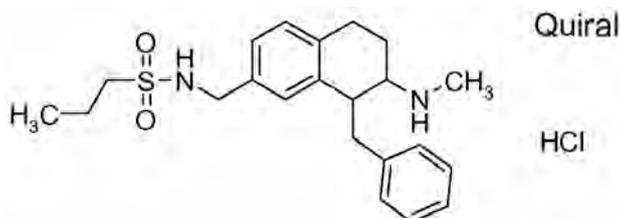
Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida; ç



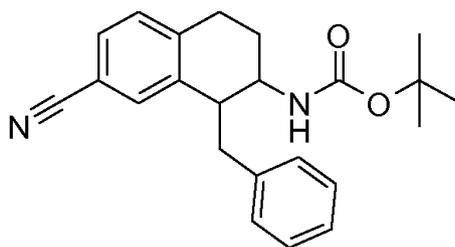
25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 425 Calculado para $C_{23}H_{28}N_4O_2S$ = 424

Ejemplo 192:

30 Enantiómero 1 de Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



35 Se usó un bloque de construcción quiral, es decir un enantiómero de (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo



para la síntesis.

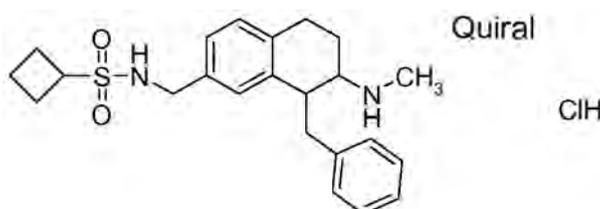
- 5 Se puede preparar (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo análogamente al derivado dicloro descrito en ejemplo 34. El isómero *cis* se puede separar en los enantiómeros mediante cromatografía quiral (Daicel, Chiralpak IC, 250 x 4.6 mm ID, 5 μ , n-heptano/etanol = 1/9 con 0,1 % trietilamina). El segundo enantiómero de la elución se usó en la síntesis descrita anteriormente.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 387 Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ = 386

10

Ejemplo 193:

Enantiómero 1 de Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutanosulfonamida

15



El enantiómero de (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo descrito en ejemplo 192 fue un bloque de construcción quiral para la síntesis.

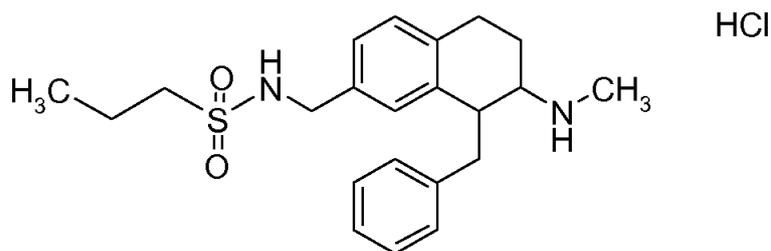
20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 399 Calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_2S$ = 398

20

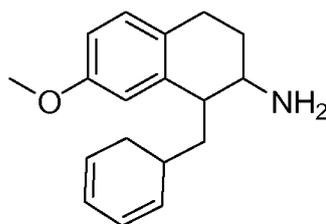
Ejemplo 194:

Clorhidrato de N-[[trans-8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida

25



Preparado a partir del derivado trans obtenido como subproducto en la recristalización de



30

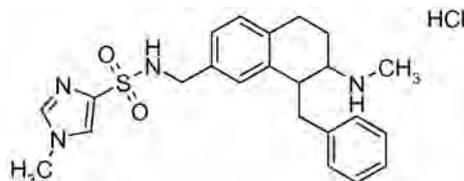
(compárese con el ejemplo 1).

ESI-EM $[M+H]^+$ = 387 Calculado para $C_{22}H_{30}N_2O_2S$ = 386

35

Ejemplo 195:

Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



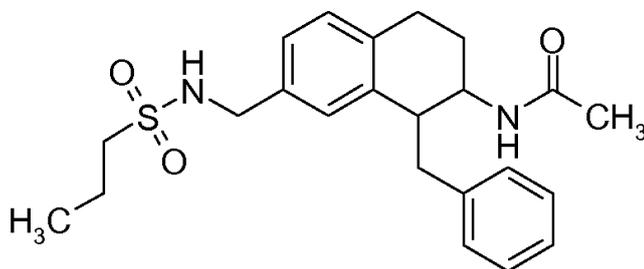
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 425 Calculado para $C_{23}H_{28}N_4O_2S$ = 424

Ejemplo 196:

10

N-(1-bencil-7-[[propilsulfonil]amino]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida

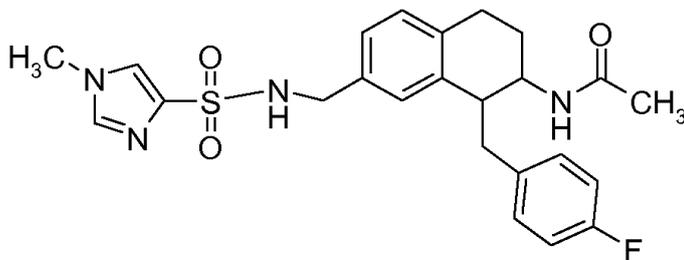


15 Se acetiló N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida (compárese ejemplo 42) en diclorometano con cloruro de acetilo en presencia de etildiisopropilamina a temperatura ambiente.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 415 Calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_3S$ = 414

Ejemplo 197:

20

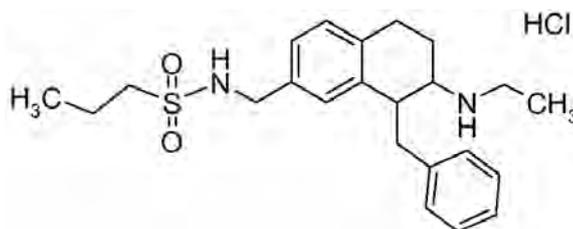
N-[[1-(4-fluorobencil)-7-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida



25 Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 196.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 471 Calculado para $C_{24}H_{27}FN_4O_3S$ = 470

Ejemplo 198:

30 Clorhidrato de N-[[8-bencil-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



35 Se disolvió N-(1-bencil-7-[[propilsulfonil]amino]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (ejemplo 196, 153 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió solución 1 M de complejo borano sulfóxido de dimetilo en tetrahidrofurano (852 μ l, 8,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se

añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Se añadió exceso de ácido clorhídrico 6 M en isopropanol. El solvente se evaporó y el producto se secó al vacío. Rendimiento: 70 mg (0,16 moles, 36 %).

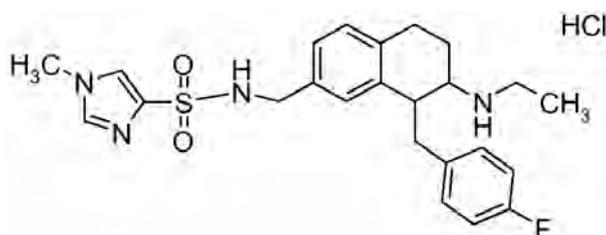
5 ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 401$ Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} = 400$

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente al ejemplo 198:

Ejemplo 199:

10

Clorhidrato de [7-etilamino-8-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



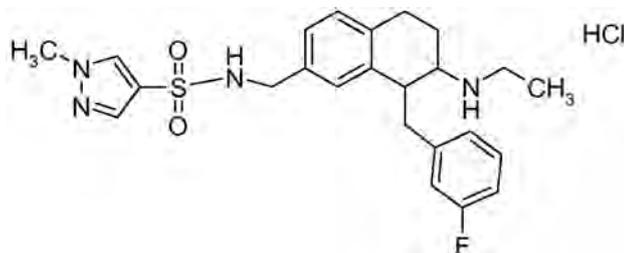
15

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 457$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S} = 456$

Ejemplo 200:

20

Clorhidrato de [7-etilamino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



25

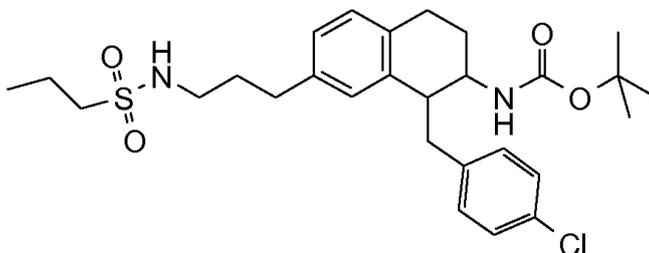
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 457$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S} = 456$

Ejemplo 201:

30

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

201.1 [1-(4-clorobencil)-7-{3-[(propilsulfonyl)amino]propil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *tert*-butilo



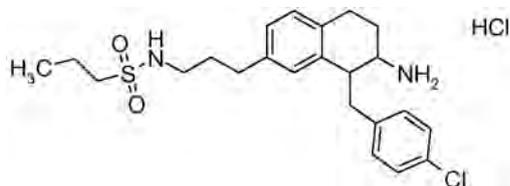
35

A una solución de 9-BBN (0,5 M en tetrahidrofurano, 8,85 ml, 4,42 mmol) se añadió por goteo una solución N-alilpropan-1-sulfonamida (1152 mg, 7,06 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C. Después de agitar de 0 °C a 5 °C durante 3,5 horas se añadió dioxano (25 ml) seguido de trifluorometansulfonato de 7-(*tert*-butoxicarbonilamino)-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1000 mg, 1,923 moles, preparado análogamente al ejemplo 34.3), acetato de paladio (43.2 mg, 0.192 mmol), trifenilfosfina (101 mg, 0,385 mmol) y carbonato de cesio (1253 mg, 3,85 mmol). La mezcla de reacción amarilla se calentó a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, dicloro metano, metanol). Rendimiento: 854 mg (1,596

40

mmol, 83 %).

201.2 Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida



5

Se disolvió [1-(4-clorobencil)-7-{3-[(propilsulfonil)amino]propil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 0,281 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico (0,5 ml, 5 M en isopropanol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua (15 ml) y el pH se ajustó a 9 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). El producto se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió una solución de ácido clorhídrico en etanol (1,25 M). El disolvente se retiró al vacío. Rendimiento: 31,4 mg (0,187 moles, 36 %).

10

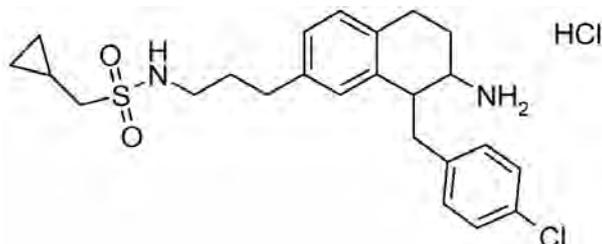
15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{23}H_{31}ClN_2O_2S$ = 434

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente al ejemplo 201:

Ejemplo 202:

20

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida;

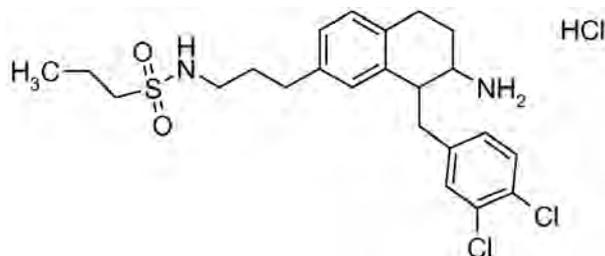


25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_2S$ = 446

Ejemplo 203:

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

30



ESI-EM $[M+H]^+$ = 469 Calculado para $C_{23}H_{30}Cl_2N_2O_2S$ = 468

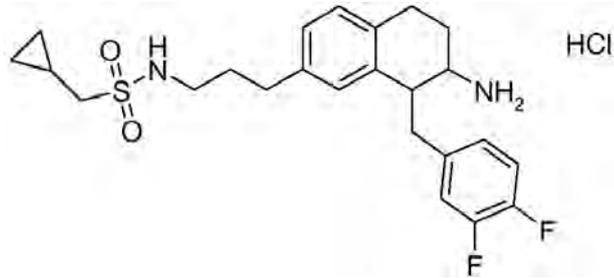
35

Ejemplo 204:

Clorhidrato de metanosulfonamida

N-{3-[7-amino-8-(3,4-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-C-ciclopropil-

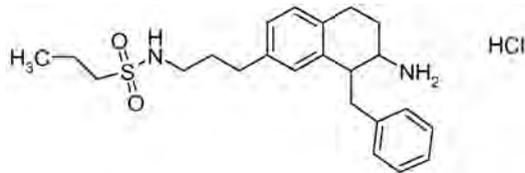
5



ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_2O_2S$ = 448.

10 Ejemplo 205:

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

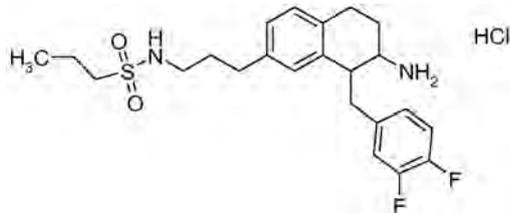


15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 401 Calculado para $C_{23}H_{32}N_2O_2S$ = 400

Ejemplo 206:

20 Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3,4-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

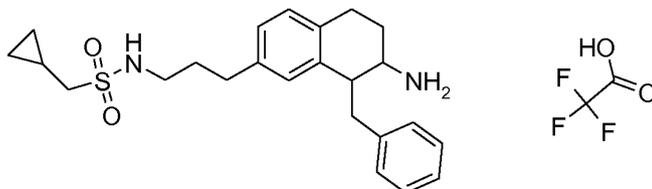


25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 437 Calculado para $C_{23}H_{30}F_2N_2O_2S$ = 436

Ejemplo 207:

Trifluoroacetato de N-{3-[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida

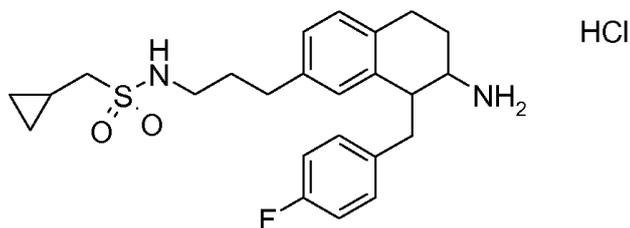


30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 413 Calculado para $C_{24}H_{32}N_2O_2S$ = 412

Ejemplo 208:

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida



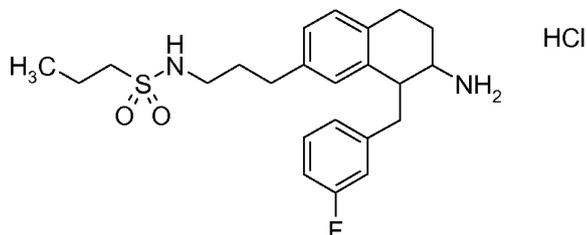
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 431 Calculado para $C_{24}H_{31}FN_2O_2S$ = 430

Ejemplo 209:

10

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

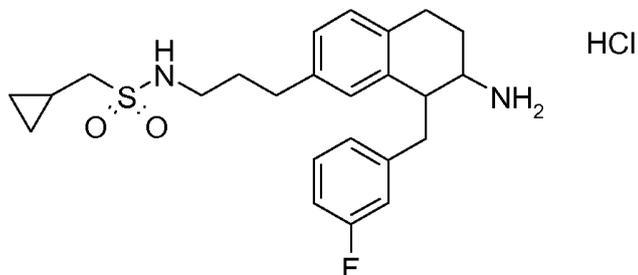


15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 419 Calculado para $C_{23}H_{31}FN_2O_2S$ = 418

Ejemplo 210:

20

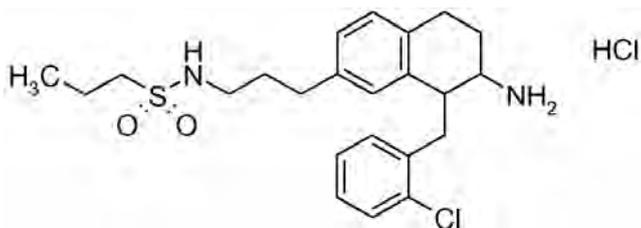
Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 431 Calculado para $C_{24}H_{31}FN_2O_2S$ = 430

25 Ejemplo 211:

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(2-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida



30

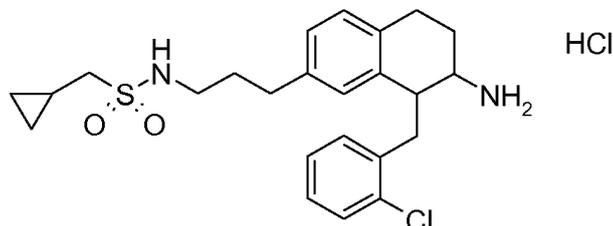
ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{23}H_{31}ClN_2O_2S$ = 434

Ejemplo 212:

Clorhidrato de metanosulfonamida

N-{3-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-C-ciclopropil-

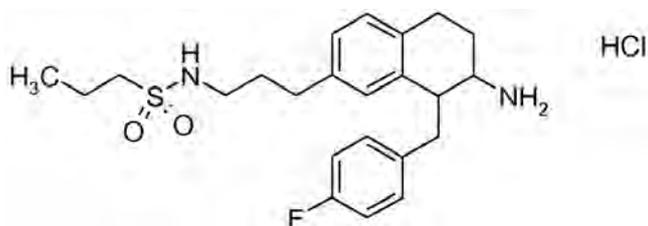
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_2S$ = 446

10 Ejemplo 213:

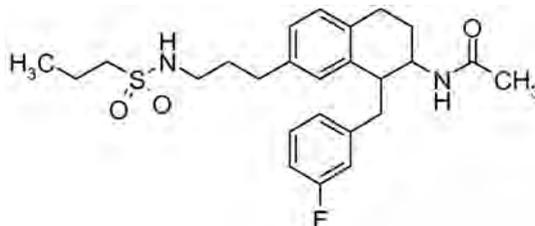
Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 419 Calculado para $C_{23}H_{31}FN_2O_2S$ = 418

Ejemplo 214:

20 N-[1-(3-fluorobencil)-7-{3-[(propilsulfonyl)amino]propil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida



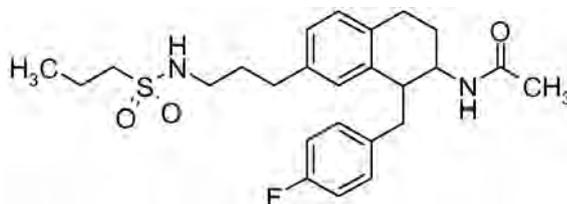
25 Se disolvió N-(3-(7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propil)propan-1-sulfonamida (compárese ejemplo 209: 45 mg, 0,108 mmol) y trietilamina (15 μ l, 0,108 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió cloruro de acetilo (7,64 μ l, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó en forma sucesiva con ácido clorhídrico, agua y solución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 37 mg (0,08 moles, 75 %).

30 ESI-EM $[M+H]^+$ = 461 Calculado para $C_{25}H_{33}FN_2O_3S$ = 460

Análogamente al ejemplo 214 se prepararon los siguientes ejemplos:

35 Ejemplo 215:

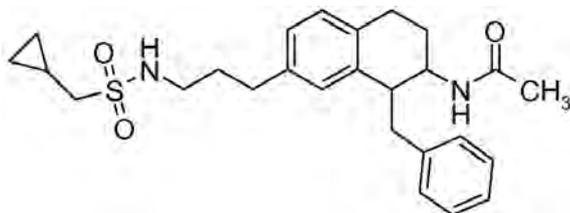
N-[1-(4-fluorobencil)-7-{3-[(propilsulfonyl)amino]propil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 461 Calculado para $C_{25}H_{33}FN_2O_3S$ = 460

Ejemplo 216:

5 N-[1-bencil-7-(3-[[ciclopropilmetil]sulfonil]amino)propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida

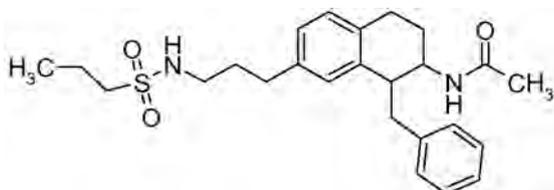


ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 Calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_3S$ = 454

10

Ejemplo 217:

N-[1-bencil-7-{3-[(propilsulfonil)amino]propil}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida



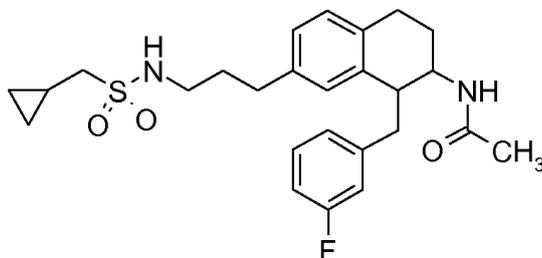
15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 443 Calculado para $C_{25}H_{34}N_2O_3S$ = 442

Ejemplo 218:

20

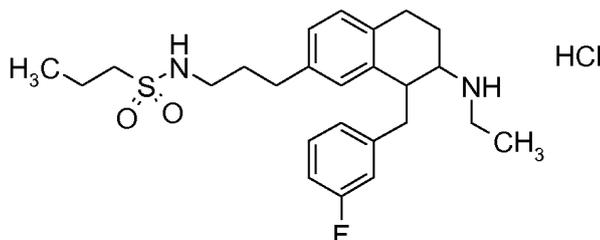
N-[7-(3-[[ciclopropilmetil]sulfonil]amino)propil]-1-(3-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida



25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 473 Calculado para $C_{26}H_{33}FN_2O_3S$ = 472

Ejemplo 219:

30 Clorhidrato de {3-[7-etilamino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amida del ácido propan-1-sulfónico



35 Se disolvió N-(1-(3-fluorobencil)-7-(3-(propilsulfonamido)propil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida (compárese al ejemplo 214, 19,5 mg, 0,042 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y borano sulfuro de dimetilo (106 μ l, 0,212 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico acuoso. La mezcla se alcalinizó mediante la adición de bicarbonato de sodio y se extrajo varias veces con

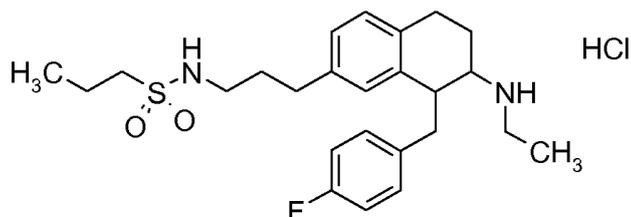
diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Se añadió un exceso de ácido clorhídrico 1 M en éter al producto purificado y el éter se destiló. Rendimiento: 7 mg (0,016 mmol, 37 %). ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 447$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} = 446$

5

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente al ejemplo 219:

Ejemplo 220:

10 Clorhidrato de N-{3-[7-(etilamino)-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida



ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 447$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} = 446$

15

Ejemplo 221:

Clorhidrato de C-ciclopropil-N-{3-[7-(etilamino)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-metanosulfonamida

20

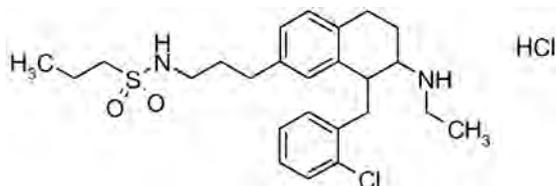


ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 459$ Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} = 458$

25 Ejemplo 222:

Clorhidrato de {3-[8-(2-clorobencil)-7-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

30

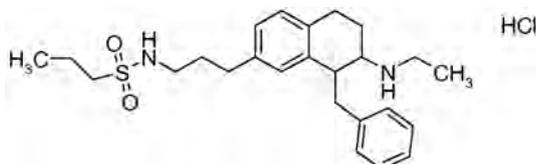


ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 463$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} = 462$

Ejemplo 223:

35

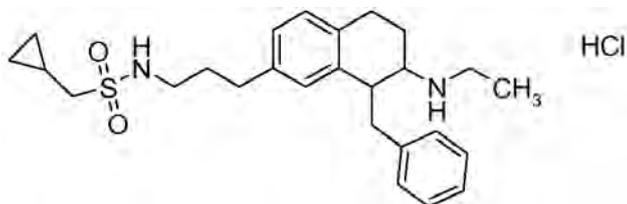
Clorhidrato de N-{3-[8-bencil-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida



40 ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 429$ Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} = 428$

Ejemplo 224:

Clorhidrato de N-{3-[8-bencil-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida



5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 441 Calculado para $C_{26}H_{36}N_2O_2S$ = 440

Ejemplo 225:

10

Trifluoroacetato de N-{3-[8-(3,4-difluorobencil)-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida



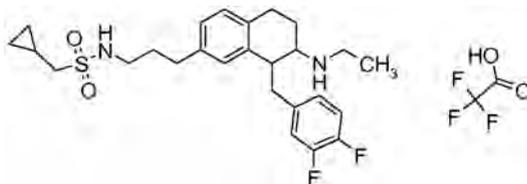
15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 465 Calculado para $C_{25}H_{34}F_2N_2O_2S$ = 464

Ejemplo 226:

20

Trifluoroacetato de 1-ciclopropil-N-{3-[8-(3,4-difluorobencil)-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}metanosulfonamida



25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 477 Calculado para $C_{26}H_{34}F_2N_2O_2S$ = 476

Ejemplo 227:

30

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-N-metilpropan-1-sulfonamida



Se disolvió (1-(3-fluorobencil)-7-(3-(propilsulfonamido)propil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (compárese 209 y 201a, 65 mg, 0,125 mmol) en acetonitrilo (800 μ l) y se añadió yoduro de metilo (24 μ l, 0,376 mmol) y carbonato de cesio (0,102 g, 0,313 mmol). La mezcla de reacción se calentó 24 horas en un recipiente sellado a 80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó de forma sucesiva con agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano, metanol). El 1-(3-fluorobencil)-7-(3-(N-metilpropilsulfonamido)propil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo obtenido (65 mg, 0,122 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en isopropanol y se agitó a temperatura ambiente 4

35

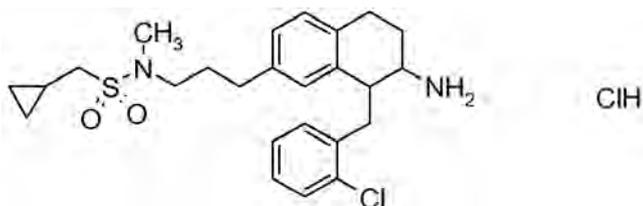
40

horas. El disolvente se retiró al vacío. Se añadió éter dietílico se añadió y el precipitado se eliminó mediante filtración y se secó. Rendimiento: 22 mg (0,047 moles, 38 %).
ESI-EM $[M+H]^+$ = 433 Calculado para $C_{24}H_{33}FN_2O_2S$ = 432

5 Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente al ejemplo 227:

Ejemplo 228:

10 Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-C-ciclopropil-N-metil-
metanosulfonamida



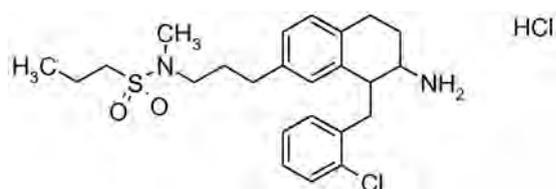
ESI-EM $[M+H]^+$ = 461 Calculado para $C_{25}H_{33}ClN_2O_2S$ = 460

15

Ejemplo 229:

Clorhidrato de {3-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-metil-amida del ácido propan-1-sulfónico

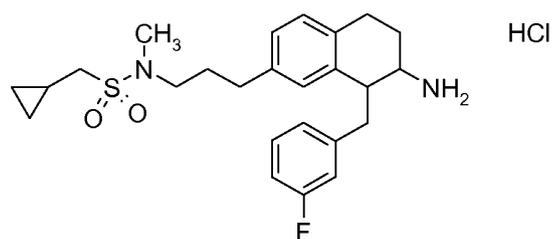
20



ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{24}H_{33}ClN_2O_2S$ = 448

25 Ejemplo 230:

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropil-N-
metilmetansulfonamida



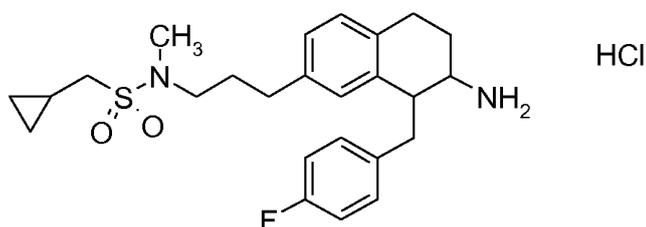
30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 445 Calculado para $C_{25}H_{33}FN_2O_2S$ = 444

Ejemplo 231:

35

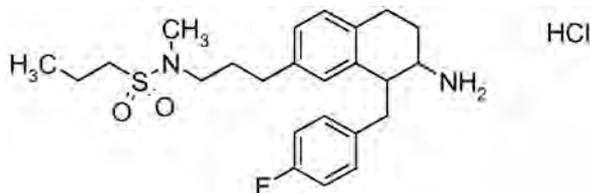
Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropil-N-
metilmetansulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 445 Calculado para $C_{25}H_{33}FN_2O_2S$ = 444

Ejemplo 232:

5 Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-N-metilpropan-1-sulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 433 Calculado para $C_{24}H_{33}FN_2O_2S$ = 432

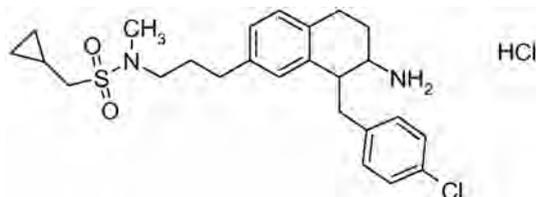
10

Ejemplo 233:

Clorhidrato de metilmetansulfonamida

N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropil-N-

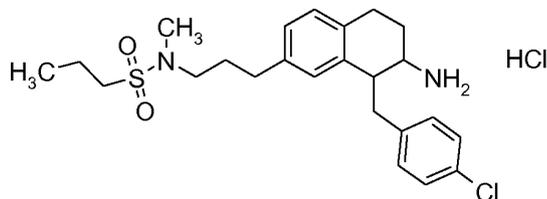
15



ESI-EM $[M+H]^+$ = 461 Calculado para $C_{25}H_{33}ClN_2O_2S$ = 460

20 Ejemplo 234:

Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-N-metilpropan-1-sulfonamida;



25

ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{24}H_{33}ClN_2O_2S$ = 448

Ejemplo 235 se preparó análogamente al ejemplo 47:

30 Clorhidrato de N-(2-([7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida



ESI-EM $[M+H]^+$ = 433 Calculado para $C_{23}H_{29}FN_2O_3S$ = 432

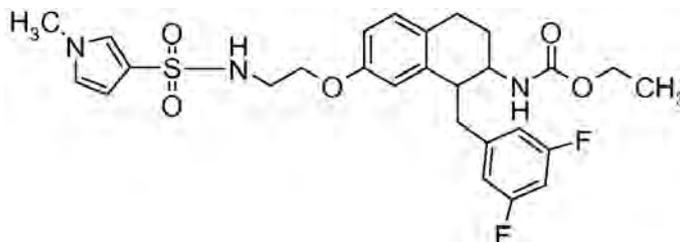
35

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente al ejemplo 46:

Ejemplo 236:

[1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-[[1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)sulfonyl]amino]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo

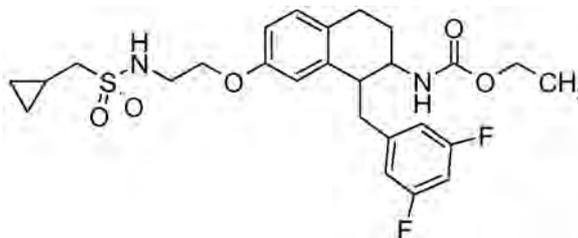
5



ESI-EM $[M+H]^+$ = 548 Calculado para $C_{27}H_{31}F_2N_3O_5S$ = 547

10 Ejemplo 237:

[7-(2-[[ciclopropilmetil]sulfonyl]amino)etoxi)-1-(3,5-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo;

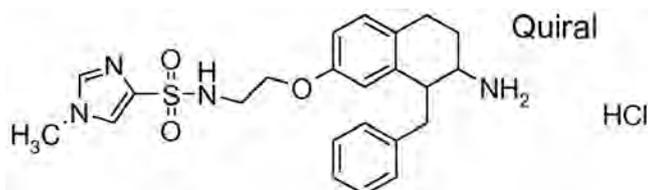


15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 523 Calculado para $C_{26}H_{32}F_2N_2O_5S$ = 522.

Ejemplo 238 se preparó análogamente al ejemplo 47:

20 Enantiómero 1 de clorhidrato de N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



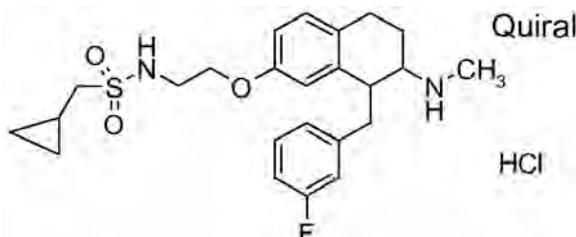
25 Se pudo separar mediante cromatografía quiral del compuesto final o un intermedio.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 441 Calculado para $C_{23}H_{28}N_4O_3S$ = 440

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente al ejemplo 137:

30 Ejemplo 239:

Enantiómero 2 de Clorhidrato de C-ciclopropil-N-{2-[8-(3-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida



35

C-Ciclopropil-N-(2-[8-(3-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil)-metanosulfonamida (Daicel, Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm ID, 5 μ , metilo t-butilo éter/diclorometano/metanol/trietilamina = 900/50/50/1). El segundo enantiómero de la elución se usó para la síntesis del compuesto final.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}FN_2O_3S$ = 446

5

Ejemplo 240:

Enantiómero 1 de Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida

10



Se separó 7-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etoxi)-1-(3-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo mediante cromatografía quiral (Daicel, Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm ID, éter metílico t-butílico/diclorometano/metanol/trietilamina = 900/50/50/1). El primer enantiómero de la elución se usó para la síntesis del compuesto final.

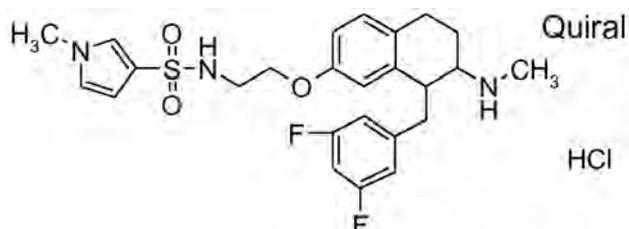
15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}FN_2O_3S$ = 446

Ejemplo 241:

20

Enantiómero 1 de Clorhidrato de N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida



25

Se separó 1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo mediante cromatografía quiral (Daicel, Chiralpak AD, 250 x 20 mm ID, 10 μ , n-heptano/etanol/trietilamina = 35/65/1). El segundo enantiómero de la elución se usó para la síntesis del compuesto final. Puede separarse mediante cromatografía quiral del compuesto final o un intermedio.

30

ESI-EM $[M+H]^+$ = 490 Calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_3O_3S$ = 489

Ejemplo 242:

35

Enantiómero 2 de Clorhidrato de N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida



40

Se separó 1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo mediante cromatografía quiral (Daicel, Chiralpak AD, 250 x 20 mm ID, 10 μ , n-heptano/etanol/trietilamina = 35/65/1). El primer enantiómero de la elución se usó para la síntesis del compuesto final.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 490 Calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_3O_3S$ = 489

Ejemplo 243:

- 5 Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida



- 10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 465 Calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_2O_3S$ = 464

Ejemplo 244:

- 15 Enantiómero 2 de Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida



- 20 Se separó 7-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etoxi)-1-(3,5-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo mediante cromatografía quiral (Daicel, Chiralpak AD, 250 x 20 mm ID, 10 μ , n-heptano/etanol/t-butanol = 800/150/50). El primer enantiómero de la elución se usó para la síntesis del compuesto final.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 465 Calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_2O_3S$ = 464

Ejemplo 245:

- 25 Enantiómero 1 de Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida



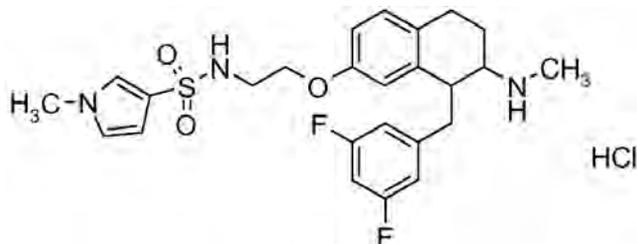
- 30 Se separó 7-(2-(ciclopropilmetilsulfonamido)etoxi)-1-(3,5-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo mediante cromatografía quiral (Daicel, Chiralpak AD, 250 x 20 mm ID, 10 μ , n-heptano/etanol/t-butanol = 800/150/50). El segundo enantiómero de la elución se usó para la síntesis del compuesto final.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 465 Calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_2O_3S$ = 464

35

Ejemplo 246:

Clorhidrato de N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 490 Calculado para $C_{25}H_{29}F_2N_3O_3S$ = 489

10 Ejemplo 247:

Clorhidrato de 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanosulfonamida



15

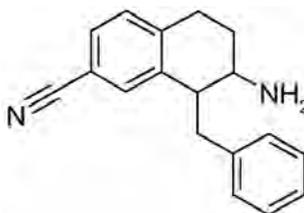
ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}FN_2O_3S$ = 446

Ejemplo 248:

20

N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

248.1 7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo;



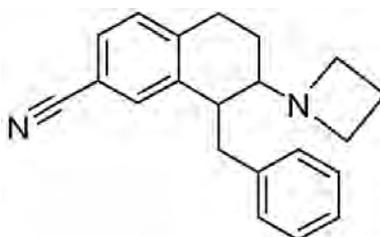
25

Se disolvió 1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,03 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico 5 M en isopropanol (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h seguido de 4 h a 35 °C. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua (30 ml) y el pH se ajustó a pH 9 usando solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó al vacío. Rendimiento: 790 mg (3,03 mmol, 100 %).

30

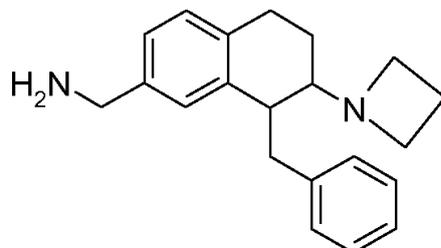
248.2 7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo

35



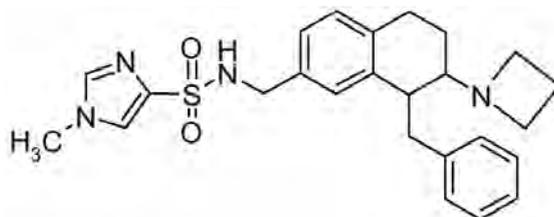
Se disolvió 7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo (790 mg, 3,03 mmol), 1,3-dibromopropano (0,4 ml, 3,93 mmol) y trietilamina (0,914 ml, 6,56 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C en el microondas durante 2 h. El disolvente se evaporó al vacío. Se añadió agua (30 ml) y acetato de etilo (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 346 mg (1,14 mmol, 37,6 %).

248.3 1-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metanamina;



Se disolvió 7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carbonitrilo (340 mg, 1,12 mmol) en metanol seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió níquel Raney (900 mg, 3,36 mmol) en nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h en una atmósfera de hidrógeno. Se añadió metanol (20 ml) y diclorometano (30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos el catalizador se retiró mediante filtración y el disolvente se evaporó al vacío. Rendimiento: 338 mg (1,10 moles, 98 %).

248.4 N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;



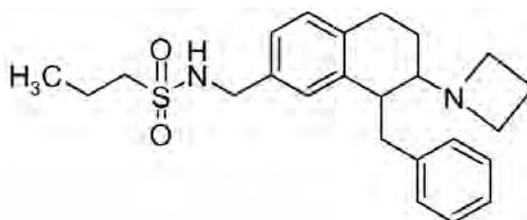
Se disolvió (7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metanamina (250 mg, 0,816 mmol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (199 mg, 1,632 mmol) en diclorometano (18 ml). Se añadió cloruro de 1-Metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (147 mg, 0,816 mmol) disuelto en diclorometano (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó de forma sucesiva con cloruro de amonio saturado (3 x 15 ml) y agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 64 mg (0,142 moles, 17 %).

ESI-EM [M+H⁺] = 451 Calculado para C₂₅H₃₀N₄O₂S = 450

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente a 248:

Ejemplo 249:

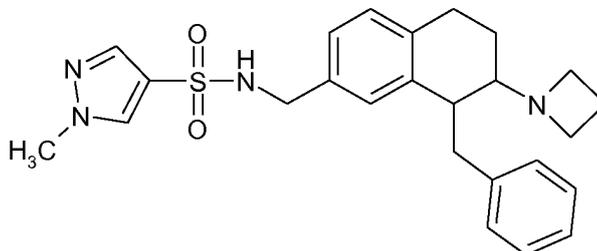
N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



ESI-EM [M+H⁺] = 413 Calculado para C₂₄H₃₂N₂O₂S = 412

Ejemplo 250:

N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



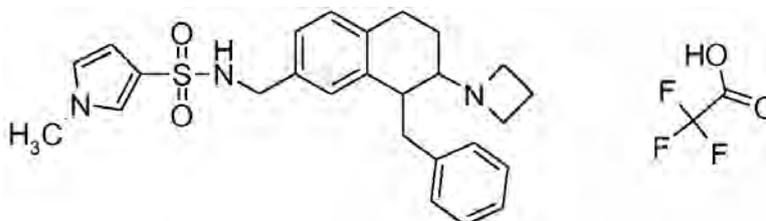
5

ESI-EM $[M+H]^+$ = 451 Calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_2S$ = 450

Ejemplo 251:

10

Trifluoroacetato de N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

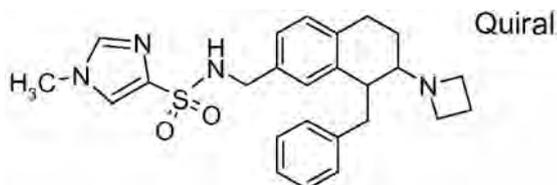


15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 450 Calculado para $C_{26}H_{31}N_3O_2S$ = 449

Ejemplo 252:

20

Enantiómero 1 de N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



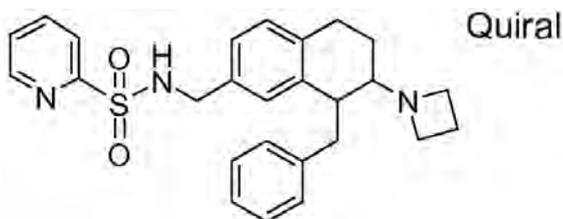
El enantiómero de (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo descrito en ejemplo 192 se usó como un bloque de construcción para la síntesis.

25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 451 Calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_2S$ = 450

Ejemplo 253:

30

Enantiómero 1 de N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]piridin-2-sulfonamida

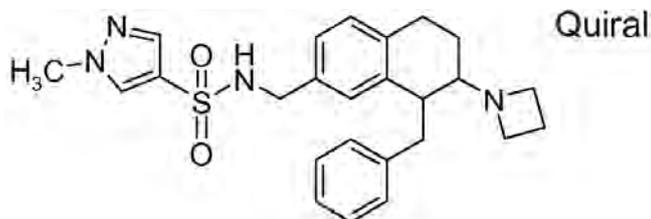


El enantiómero de (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *terc*-butilo descrito en ejemplo 192 se usó como un bloque de construcción para la síntesis.

35 ESI-EM $[M+H]^+$ = 448 Calculado para $C_{26}H_{29}N_3O_2S$ = 447

Ejemplo 254:

Enantiómero 1 de N-[[7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



5

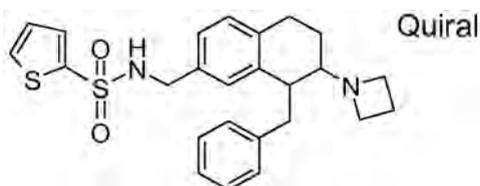
El enantiómero de (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *tert*-butilo descrito en ejemplo 192 se usó como un bloque de construcción para la síntesis.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 451 Calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_2S$ = 450

10

Ejemplo 255:

Enantiómero 1 de N-[[7-(azetidin-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]tiofen-2-sulfonamida



15

El enantiómero de (1-bencil-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *tert*-butilo descrito en ejemplo 192 se usó como un bloque de construcción para la síntesis.

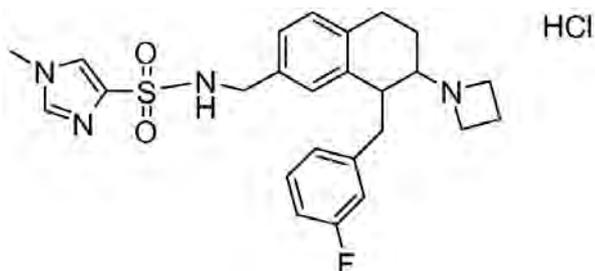
ESI-EM $[M+H]^+$ = 453 Calculado para $C_{25}H_{28}N_2O_2S_2$ = 452

20

Ejemplo 256:

Clorhidrato de N-[[7-(azetidin-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

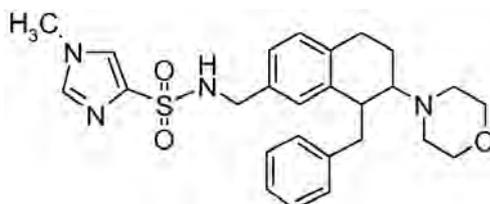
25



ESI-EM $[M+H]^+$ = 469 Calculado para $C_{25}H_{29}FN_4O_2S$ = 468

30 Ejemplo 257:

N-[[8-bencil-7-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



35

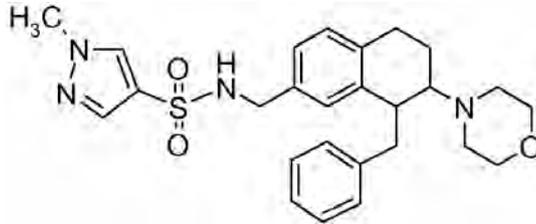
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 248 usando 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano en lugar de 1,3-dibromopropano.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 481 Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3S$ = 480

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente a 257:

Ejemplo 258:

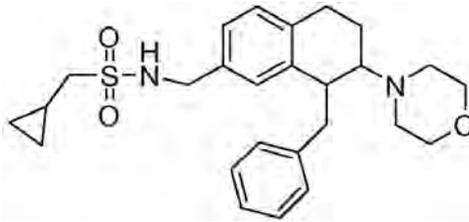
5 N-[[8-bencil-7-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida



10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 481 Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3S$ = 480

Ejemplo 259:

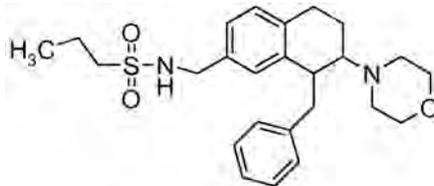
N-[[8-bencil-7-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-ciclopropilmetansulfonamida



15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 Calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_3S$ = 454

Ejemplo 260:

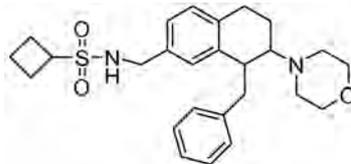
20 N-[[8-bencil-7-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida



25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 443 Calculado para $C_{25}H_{34}N_2O_3S$ = 442

Ejemplo 261:

30 N-[[8-bencil-7-(morfolin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutan-sulfonamida

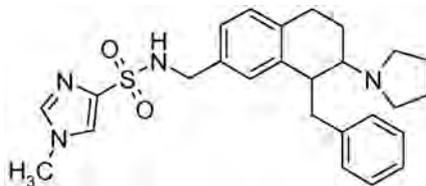


ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 Calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_3S$ = 454

35

Ejemplo 262:

N-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



5

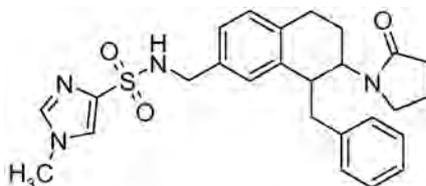
Este compuesto se preparó análogamente al ejemplo 248 usando 1.4-dibromobutano en lugar de 1,3-dibromopropano.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 465 Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_2S$ = 464

Ejemplo 263:

N-[[8-bencil-7-(2-oxipirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

15



20 Se disolvió N-((7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (271 mg, 0,66 mmol, compárese 173) en diclorometano (10 ml). Se añadió piridina (0,191 ml, 2,357 mmol). Se añadió cloruro de 4-clorobutanoilo (0,116 ml, 1,038 mmol) por goteo. Después de 2 h se añadió N,N-dimetil-4-aminopiridina (46 mg, 0,378 mmol) y la agitación se continuó durante la noche. Se añadió solución 1 N de hidróxido de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y concentró al vacío. El producto bruto se suspendió en tetrahidrofurano seco y se añadió una suspensión de hidruro de sodio (60 % en aceite, 179 mg, lavado dos veces con pentano antes de la adición) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 98 mg (0,205 moles, 46 %).

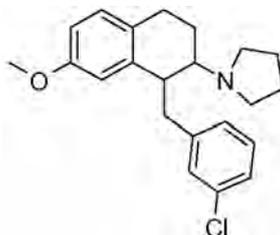
25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 479 Calculado para $C_{26}H_{30}N_4O_3S$ = 478

30 Ejemplo 264:

Clorhidrato de N-{3-[8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

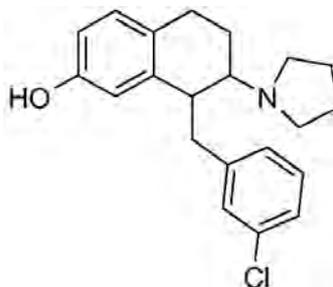
264.1 1-[1-(3-clorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]pirrolidina

35



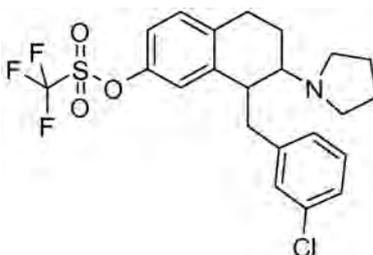
40 Se disolvió 1-(3-clorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (6 g, 19,88 mmol) en acetonitrilo (150 ml). Se añadió 1.4-dibromobutano (2,61 ml, 21,87 mmol) y trietilamina (6,1 ml, 43,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 3 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron en forma sucesiva con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto (6,6 g) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

264.2 8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



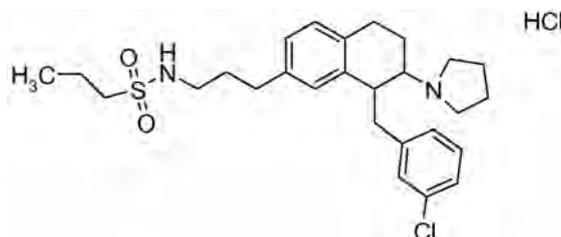
- 5 Se disolvió 1-(1-(3-clorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)pirrolidina (6,6 g, 18,54 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (55,6 ml, 55,6 mmol) por goteo bajo enfriamiento manteniendo la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La reacción se vertió sobre hielo, se alcalinizó con hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron en forma sucesiva con bicarbonato de sodio y salmuera. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto (5,5 g) se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

264.3 trifluorometansulfonato de 8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo



- 15 Se disolvió 8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (5,5 g, 16,09 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (6,9 g, 19,31 mmol) a 0 °C seguido de la adición de una solución de trietilamina (4,48 ml, 32,2 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante la noche. La reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron en forma sucesiva con cloruro de amonio solución, agua y salmuera. Los extractos se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 6,33 g (13,36 moles, 83 %).

- 25 264.4 Clorhidrato de N-{3-[8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

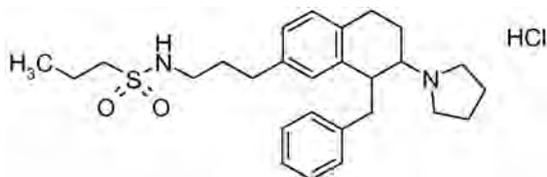


- 30 Se añadió N-alilpropan-1-sulfonamida (0,238 g, 1,456 mmol) a una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,185 g, 1,519 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió trifluorometansulfonato de (7R,8S)-8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (0,3 g, 0,633 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (2 ml), hidróxido de sodio (0,063 g, 1,582 mmol en 0,06 ml agua) y tetraquitrifenilfosfina paladio (0,073 g, 0,063 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución 1 M de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa de capa fina (gel de sílice, diclorometano, metanol). El producto se disolvió en diclorometano. Se añadió un exceso de ácido clorhídrico 5 N en etanol. El solvente se evaporó y el producto se secó al vacío. Rendimiento: 53 mg (0,108 mmol, 17 %).

ESI-EM $[M+H]^+$ = 489 Calculado para $C_{27}H_{37}ClN_2O_2S$ = 488

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente a 264:

- 5 Ejemplo 265: Clorhidrato de [3-(8-bencil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-propil]-amida del ácido propan-1-sulfónico;

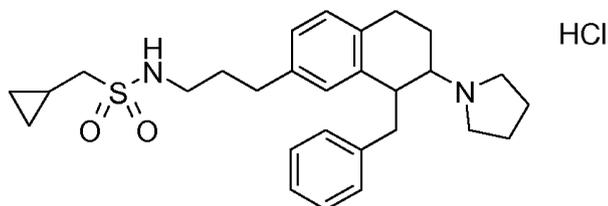


- 10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 455 Calculado para $C_{27}H_{38}N_2O_2S$ = 454

Ejemplo 266:

Clorhidrato de N-{3-[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida

15



ESI-EM $[M+H]^+$ = 467 Calculado para $C_{28}H_{38}N_2O_2S$ = 466

20 Ejemplo 267:

N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

267.1 8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

25



Se preparó 8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol análogamente a 8-(3-clorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (compárese 264).

30

267.2 2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etanamina



- 35 Se preparó 2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etanamina análogamente al ejemplo 1 y 2 a partir de 8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

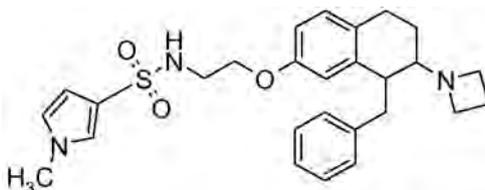
267.3 N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida



- 5 Se disolvió 2-(8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etanamina (50 mg, 0,136 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió N,N-dimetil-4-aminopiridina (49,7 mg, 0,407 mmol) y cloruro de 1-metil-1H-pirrol-3-sulfonilo (24,4 mg, 0,136 mmol) en forma sucesiva. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 31 mg (0,061 moles, 45 %).
 10 ESI-EM [M+H⁺] = 512 Calculado para C₂₈H₃₄FN₃O₃S = 511.

Se prepararon los siguientes ejemplos análogamente a 267:

- 15 Ejemplo 268: N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

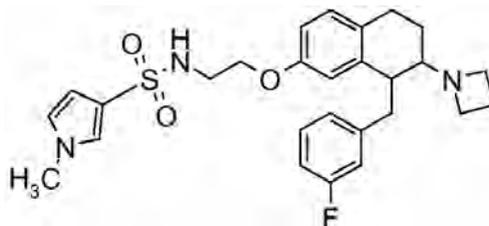


ESI-EM [M+H⁺] = 480 Calculado para C₂₇H₃₃N₃O₃S = 479

- 20 Ejemplo 269:

{2-[7-azetidín-1-il-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirrol-3-sulfónico

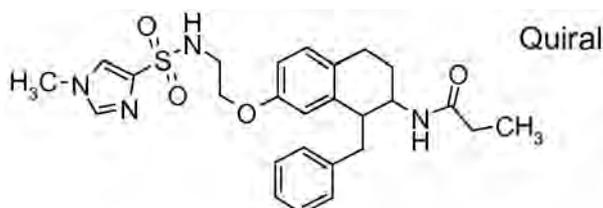
25



ESI-EM [M+H⁺] = 498 Calculado para C₂₇H₃₂FN₃O₃S = 497

- 30 Ejemplo 270:

Enantiómero 1 de N-{1-bencil-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-propionamida



35

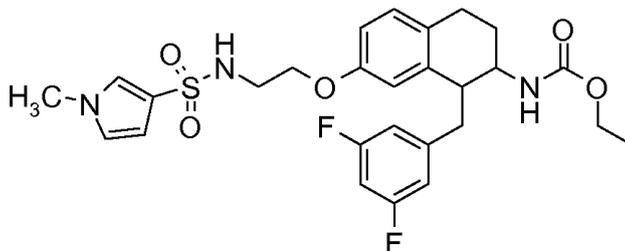
Se preparó N-{1-bencil-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-propionamida análogamente al ejemplo 2 usando cloruro de propionilo en lugar de cloroformiato de etilo. Pudo separarse mediante cromatografía quiral del compuesto final o un intermedio.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 497 Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_4S$ = 496

Ejemplo 271:

5 N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(formilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida

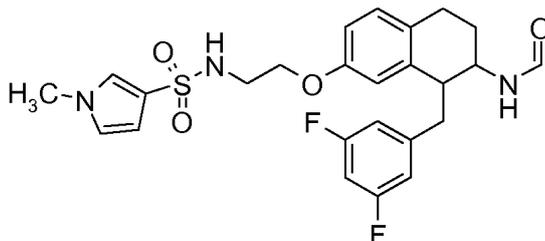
271.1 [1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-[[1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)sulfonil]amino]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo



10

Se preparó [1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-[[1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)sulfonil]amino]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo análogamente al ejemplo 2.

15 271.2 N-(2-[[8-(3,5-Difluorobencil)-7-(formilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida



20 Se disolvió [1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-[[1-(1-metil-1H-pirrol-3-il)sulfonil]amino]etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de etilo (200 mg, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml). Se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (0,73 ml, 0,73 mmol) por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Bajo enfriamiento se añadió solución 2 N de hidróxido de sodio (3 ml) gota a gota. Se añadió agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 61 mg (0,116 mmol, 32 %).
ESI-EM $[M+H]^+$ = 504 Calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_4S$ = 503

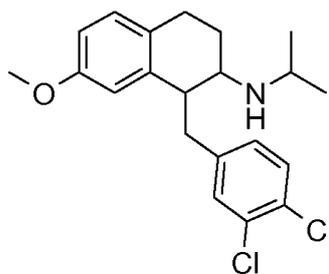
25

Ejemplo 272:

30

N-{3-[8-(3,4-diclorobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida;

272.1 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina

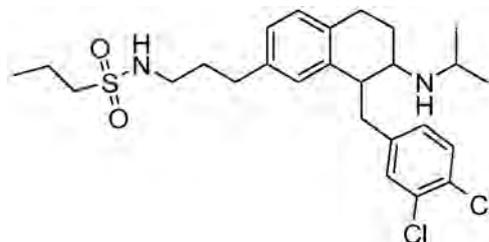


35

Se aisló 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina como un subproducto minoritario en la recristalización de Clorhidrato de 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina a partir de isopropanol.

40

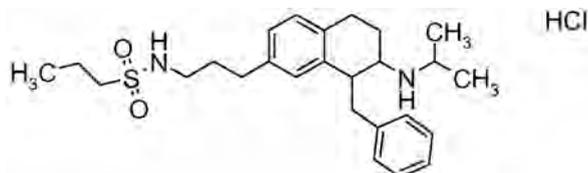
272.2 N-{3-[8-(3,4-diclorobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida



5 Se preparó N-{3-[8-(3,4-diclorobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida análogamente al ejemplo 264 usando 1-(3,4-diclorobencil)-7-metoxi-N-(propan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en lugar de 1-[1-(3-clorobencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]pirrolidina. ESI-EM $[M+H]^+$ = 511 Calculado para $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ = 510

10 Ejemplo 273:

Clorhidrato de N-{3-[8-bencil-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida

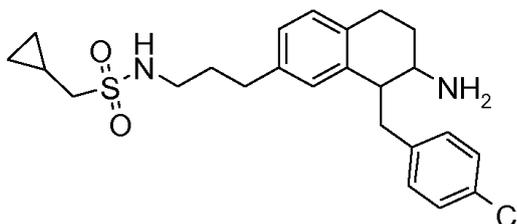


15 Se disolvió N-{3-[8-(3,4-diclorobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}propan-1-sulfonamida (70 mg, 0,137 mmol) en metanol (1,5 ml) y se añadió hidróxido de paladio (30 mg, 0,214 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en una atmósfera de hidrógeno 6 h. El catalizador se retiró mediante filtración y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). La amina obtenida se disolvió en diclorometano (2 ml) y se añadió ácido clorhídrico 5 N en isopropanol (0,3 ml). El disolvente se evaporó y el producto se secó al vacío. Rendimiento: 30 mg (0,63 moles, 46 %). ESI-EM $[M+H]^+$ = 443 Calculado para $C_{26}H_{38}N_2O_2S$ = 442

25 Ejemplo 274:

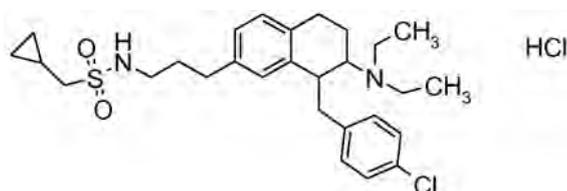
Clorhidrato de N-{3-[8-(4-clorobencil)-7-(dietilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida

30 274.1 N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida



N-{3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida (compárese 202).

35 274.2 Clorhidrato de N-{3-[8-(4-clorobencil)-7-(dietilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil}-1-ciclopropilmetansulfonamida



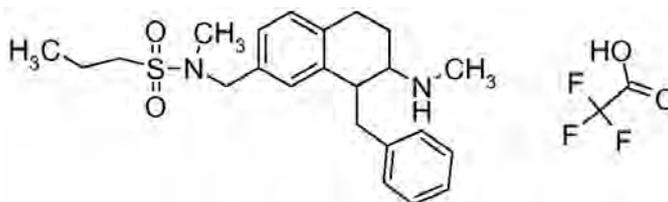
40

Se disolvió N-(3-(7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)propil)-1-ciclopropilmetansulfonamida (49 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (2 ml). Se añadió ácido acético (7 μ l, 0,11 mmol) seguido por acetaldehído (18 μ l, 0,322 mmol) en diclorometano (2 ml) y triacetoxiborhidruro de sodio (34 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). La amina se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió exceso de ácido clorhídrico en etanol. Los solventes se evaporaron y el producto se secó al vacío. Rendimiento: 22 mg (0,041 moles, 38 %).

ESI-EM [M+H⁺] = 503 Calculado para C₂₈H₃₉ClN₂O₂S = 502

Ejemplo 275:

Trifluoroacetato de N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-N-metilpropan-1-sulfonamida

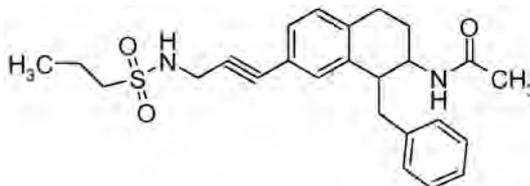


Este compuesto pudo prepararse análogamente al ejemplo 227 usando [(1S,2R)-1-bencil-7-[[[(propilsulfonyl)amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de *tert*-butilo en lugar de 1-(3-fluorobencil)-7-(3-(propilsulfonamido)propil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (alquilación de sulfonamida). El carbamato de *tert*-butilo luego se pudo reducir con hidruro de litio y aluminio como en ejemplo 187.

ESI-EM [M+H⁺] = 401 Calculado para C₂₃H₃₂N₂O₂S = 400

Ejemplo 276:

N-[1-bencil-7-{3-[(propilsulfonyl)amino]prop-1-in-1-il}-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida

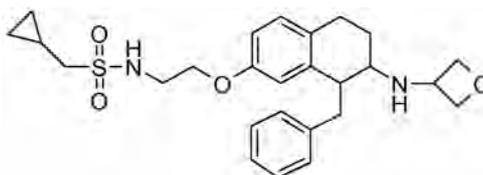


Se calentó trifluorometansulfonato de 7-acetamido-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (100 mg, 0,234 mmol; preparado análogamente a trifluorometansulfonato de 8-(3,4-diclorobencil)-7-[(etoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo, ejemplo 29), N-(prop-2-enil)propan-1-sulfonamida (75 mg, 0,468 mmol), paladio tetraquitrifenilfosfina (54 mg, 0,047 mmol), yoduro de cobre(I) (35,6 mg, 0,187 mmol) y trietilamina (65 μ l, 0,468 mmol) en dioxano (3 ml) bajo reflujo por 16 h. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 56 mg (0,132 moles, 57 %).

ESI-EM [M+H⁺] = 439 Calculado para C₂₅H₃₀N₂O₃S = 438

Ejemplo 277

N-(2-(8-bencil-7-(oxetan-3-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;



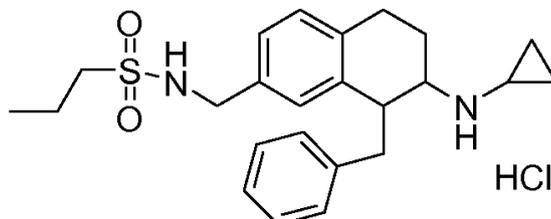
Se disolvió N-(2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida (50 mg, 0,121 mmol) en metanol. Se añadió oxetan-3-ona (87 mg, 1,21 mmol), cloruro de cinc (66 mg, 0,482 mmol) y cianoborhidruro de sodio (23 mg, 0,362 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción luego se calentó a 40 °C durante 5 h. Se añadió solución acuosa de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El producto bruto se

purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol). Rendimiento: 3 mg (6,4 μ mol, 5 %).

ESI-EM $[M+H]^+$ = 471 Calculado para $C_{26}H_{34}N_2O_4S$ = 470

5 Ejemplo 278:

Clorhidrato de (8-bencil-7-ciclopropilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-amida del ácido propan-1-sulfónico



10

Se calentó N-((7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil)propan-1-sulfonamida (51 mg, 0,137 mmol), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (26 mg, 0,151 mmol), ácido acético (0,078 ml, 1,37 mmol), cianoborohidruro de sodio (26 mg, 0,411 mmol) y filtro molecular (50 mg) en metanol (1,5 ml) en el microondas a 100 °C 25 min. El solvente se evaporó y el producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, diclorometano, metanol) y se convirtió en el clorhidrato. Rendimiento: 18 mg (0,04 mmol, 29 %).

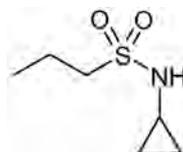
15

ESI-EM $[M+H]^+$ = 413 Calculado para $C_{24}H_{32}N_2O_2S$ = 412.

Ejemplo 279:

20 Éster etílico del ácido (1-(4-cloro-bencil)-7-{2-[metil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;

279.1 ciclopropilamida del ácido propan-1-sulfónico;

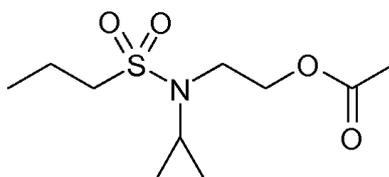


25

A una solución de ciclopropilamina (1,2 ml, 17,5 mmol) en 100 ml de CH_2Cl_2 y DMAP (2,4 g, 17,5 mmol) se añadió por goteo una solución de cloruro de propan-1-sulfonilo (2,3 ml, 19,2 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con 50 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla se extrajo subsiguientemente con agua, HCl 1 M, y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se evaporó para obtener 2,8 g de producto (aceite) el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

279.2 éster 2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etilico del ácido acético

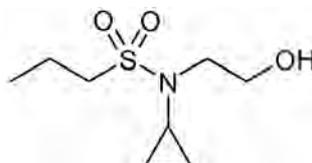


35

Una mezcla de ciclopropilamida del ácido propan-1-sulfónico (1,3 g, 8 mmol), K_2CO_3 (2,4 g, 14,4 mmol) y éster 2-bromo-etílico del ácido acético (9,5 g, 16 mmol) en 10 ml acetona se calentó por 6 h a 120 °C en el microondas (Biotage). Después de enfriar la mezcla se filtró y el solvente se evaporó para obtener 1,7 g de producto como un aceite el cual se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

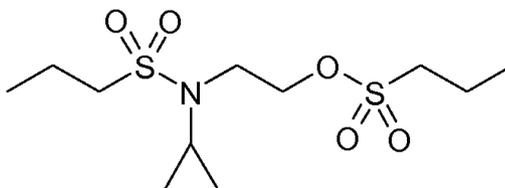
40

279.3 Ciclopropil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido propan-1-sulfónico



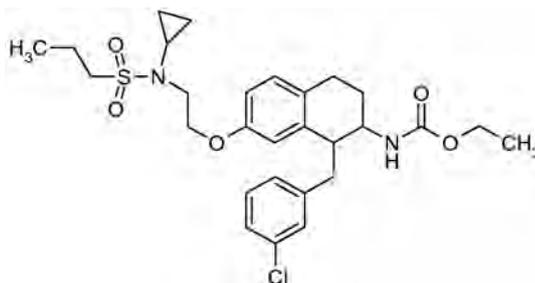
Una mezcla de éster 2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etílico del ácido acético (1,7 g, 6,8 mmol) y KOH (0,57 g, 10,2 mmol) en 30 ml de Metanol se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó el residuo se disolvió en acetato de etilo y subsiguientemente se extrajo con agua y KOH 1 M, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se evaporó para obtener 0,46 g de producto el cual se usó purificado mediante cromatografía (253,5 mg de aceite incoloro)

279.4 éster 2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etílico del ácido propan-1-sulfónico



A una solución de ciclopropil-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido propan-1-sulfónico (150 mg, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂ y DMAP (97 mg, 0,8 mmol) se añadió por goteo una solución de cloruro de propan-1-sulfonyl (97 mg, 0,8 mmol) en CH₂Cl₂. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂, se extrajo subsiguientemente con agua, HCl 1 M, y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se evaporó para obtener 197,5 mg de producto el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

279.5 éster etílico del ácido 1-(3-cloro-bencil)-7-{2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico

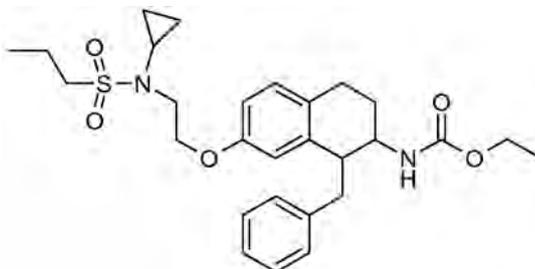


Se preparó en una etapa a partir de 1-(3-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (preparado análogamente al ejemplo 1d) y éster 2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etílico del ácido propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 76.

ESI-EM [M+H⁺] = 549 Calculado para C₂₈H₃₇ClN₂O₅S = 548

Ejemplo 280:

éster etílico del ácido 1-bencil-7-{2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico



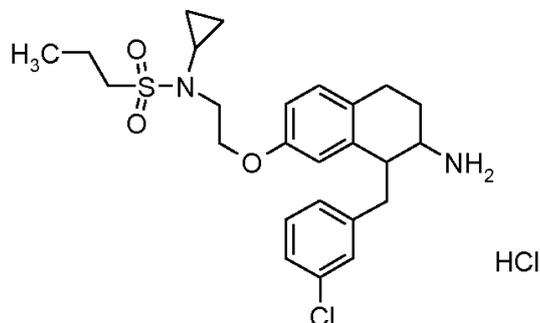
Se preparó en una etapa a partir de 1-bencil-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (preparado análogamente al ejemplo 1d) y éster 2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonyl)-amino]-etílico del ácido propan-1-sulfónico análogamente al ejemplo 76.

ESI-EM [M+H⁺] = 515 Calculado para C₂₈H₃₈N₂O₅S = 514

Ejemplo 281:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-ciclopropil-amida del ácido propan-1-sulfónico

5



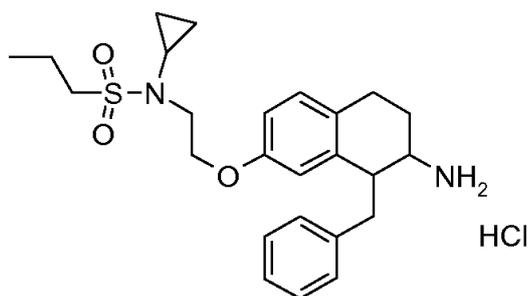
Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido 1-(3-cloro-bencil)-7-{2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (ejemplo 279) ejemplo análogamente al ejemplo 3.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 477 Calculado para $C_{25}H_{33}ClN_2O_3S$ = 476

Ejemplo 282:

Clorhidrato de [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-ciclopropil-amida del ácido propan-1-sulfónico

15

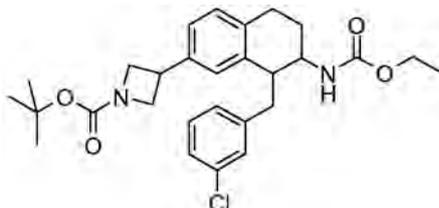


Se preparó en una etapa a partir de éster etílico del ácido 1-Bencil-7-{2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi}-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico (ejemplo 280) análogamente al ejemplo 3.

20 ESI-EM $[M+H]^+$ = 443 Calculado para $C_{25}H_{34}N_2O_3S$ = 442

Ejemplo 283:

25 Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina

283.1 éster *tert*-butílico del ácido 3-[8-(3-cloro-bencil)-7-etoxicarbonilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-azetidín-1-carboxílico

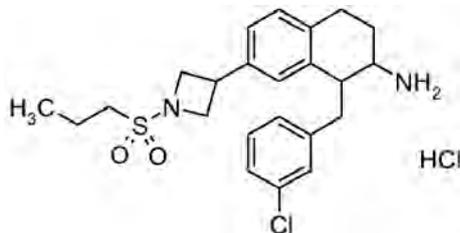
30

Una suspensión de polvo de cinc (152 mg, 2,3 mmol) en 1 ml de DMA en un recipiente seco se calentó en N_2 a 65 – 70 °C. Se añadió una mezcla de TEM-Cl (28 mg, 0,26 mmol) y 1,2-dibromoetano (49 mg, 0,26 mmol) por goteo, se agitó durante 30 min, seguido por la adición lenta (15 min) éster *tert*-butílico del ácido 3-yodo-azetidín-1-carboxílico (510 mg, 1,8 mmol) en 1 ml de DMA. La reacción se enfrió lentamente (3 h) a temperatura ambiente, se añadió a una mezcla de trifluorometansulfonato de 8-(3,4-clorobencil)-7-[(etoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (633 mg, 1,3 mmol, preparado análogamente al ejemplo 29), CuI (74 mg, 0,39 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (63 mg, 0,08 mmol) en 4 ml de DMA precalentado a 70 °C y se agitó durante 7 h a 70 °C. Se añadió agua y MTB (1:1 20 ml) y la mezcla resultante se filtró. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y el solvente se evaporó. La purificación

35

mediante cromatografía dio 560 mg de producto (espuma blanca).

283.2 Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina



5

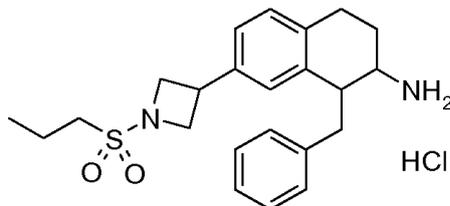
Se preparó en tres etapas a partir de éster *tert*-butilico del ácido 3-[8-(3-cloro-bencil)-7-etoxicarbonilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-azetidín-1-carboxílico análogamente al ejemplo 46/47.

La escisión del grupo Boc se realizó en ácido fórmico.

10 ESI-EM $[M+H^+] = 433$ Calculado para $C_{23}H_{29}ClN_2O_2S = 432$

Ejemplo 284:

15 Clorhidrato de 1-bencil-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;



Se preparó análogamente al ejemplo 283.

20 ESI-EM $[M+H^+] = 399$ Calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_2S = 398$

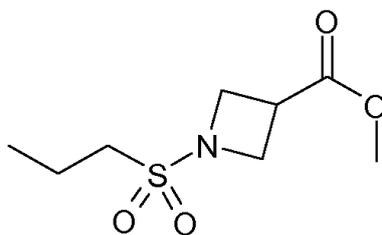
20

Ejemplo 285:

éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-carbámico

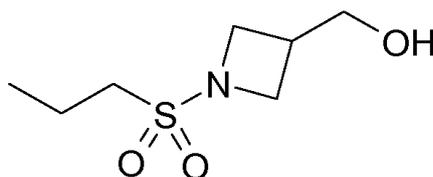
25

285.1 éster metílico del ácido 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-carboxílico



30 Se preparó mediante el procedimiento convencional a partir de éster metílico del ácido azetidín-3-carboxílico y cloruro de propan-1-sulfonyl (por ejemplo del ejemplo 279).

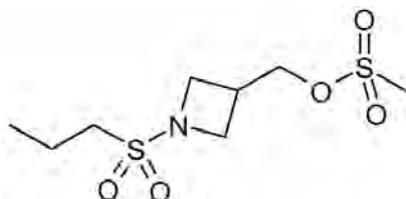
285.2 [1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-il]-metanol



35

Se preparó mediante reducción de éster metílico del ácido 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-carboxílico con $LiAlH_4$ en THF a temperatura ambiente a $50\text{ }^\circ\text{C}$ (por ejemplo del ejemplo 300).

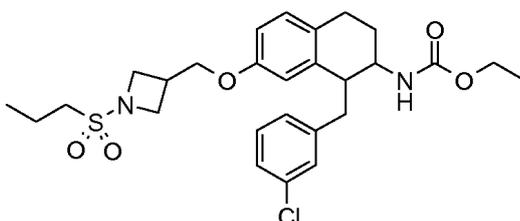
285.3 Éster 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ilmetílico del ácido metansulfónico



5 Se preparó mediante el procedimiento convencional a partir de [1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-il]-metanol y cloruro de metan-1-sulfonylo (por ejemplo del ejemplo 40)

285.4 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-carbámico;

10



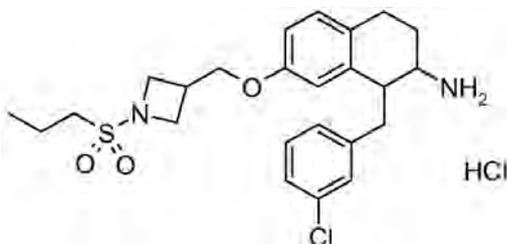
Se preparó a partir de 1-(3-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato y éster 1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ilmetílico del ácido metansulfónico análogamente al ejemplo 315.

15 ESI-EM $[M+H]^+$ = 536 Calculado para $C_{27}H_{35}ClN_2O_5S$ = 535

Ejemplo 286:

Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina

20



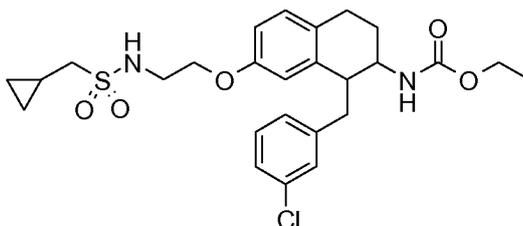
Se preparó a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3.

25 ESI-EM $[M+H]^+$ = 463 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$ = 462

Ejemplo 287:

éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

30



Se preparó análogamente al ejemplo 3.

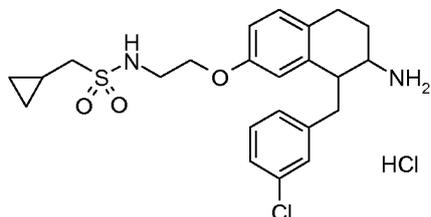
35 ESI-EM $[M+H]^+$ = 521 Calculado para $C_{26}H_{33}ClN_2O_5S$ = 520

Ejemplo 288:

Clorhidrato de metanosulfonamida

N-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-

5



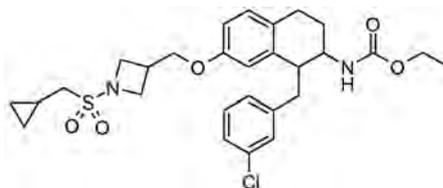
Se preparó a partir de éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 3.

10 ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{23}H_{29}ClN_2O_3S$ = 448

Ejemplo 289:

éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(1-ciclopropilmetansulfonil-azetidín-3-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

15



Se preparó a partir de 1-(3-clorobencil)-7-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato y éster 1-ciclopropilmetansulfonil-azetidín-3-ilmetílico del ácido metansulfónico (preparado análogamente al ejemplo 285) análogamente al ejemplo 315.

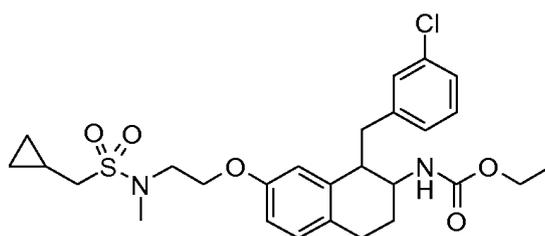
20

ESI-EM $[M+H]^+$ = 547 Calculado para $C_{28}H_{35}ClN_2O_5S$ = 546

Ejemplo 290:

éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(ciclopropilmetanosulfonilo-metil-amino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

25



30

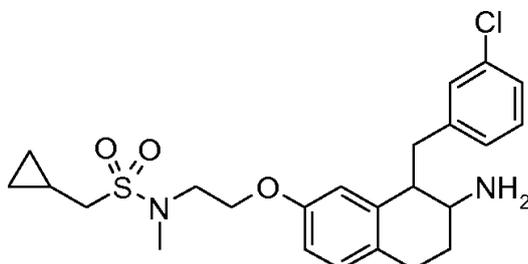
Se preparó a partir de éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 45.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 535 Calculado para $C_{27}H_{35}ClN_2O_5S$ = 534

35

Ejemplo 291:

N-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil- N-metil-metanosulfonamida



5

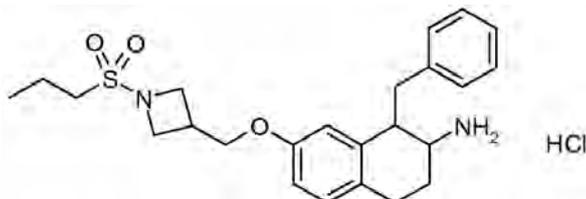
Se preparó a partir de éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(ciclopropilmetanosulfonilo-metil-amino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 463 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$ = 462

10

Ejemplo 292:

Clorhidrato de 1-bencil-7-[1-(propan-1-sulfonyl)-azetidina-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina



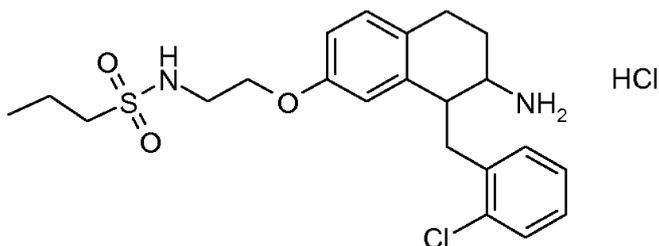
15

Se preparó análogamente al ejemplo 46.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 429 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_3S$ = 428

20 Ejemplo 293:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico



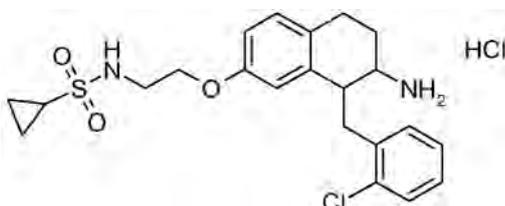
25

Se preparó análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 437 Calculado para $C_{22}H_{29}ClN_2O_3S$ = 436

30 Ejemplo 294:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido ciclopropansulfónico



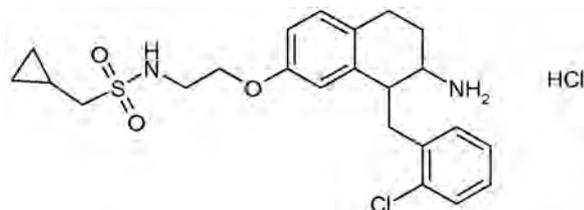
35

Se preparó análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{22}H_{27}ClN_2O_3S$ = 434

Ejemplo 295:

- 5 Clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida



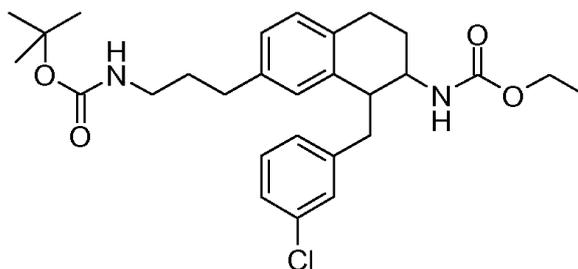
- 10 Se preparó análogamente al ejemplo 3.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{23}H_{29}ClN_2O_3S$ = 448

Ejemplo 296:

- 15 Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida

296.1 éster etílico del ácido [7-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

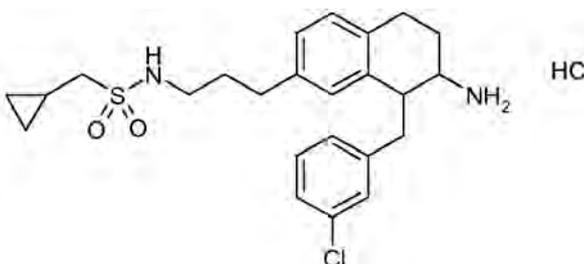
20



- 25 Una solución de alilcarbamato de *tert*-butilo (297 mg, 1,9 mmol) en THF seco en nitrógeno se añadió por goteo a 0 °C a 9-BBN disuelto en THF (0,5 M, 2,3 ml, 1,2 mmol) y se agitó durante 4 h. Esta mezcla luego se trató con trifluorometansulfonato de 8-(3,4-clorobencil)-7-[(etoxicarbonil)amino]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (250 mg, 0,5 mmol), acetato de paladio(II) (11,5 mg, 0,05 mmol), trifenilfosfina (27 mg, 0,1 mmol) y carbonato de cesio (333 mg, 1 mmol) después de lo cual la mezcla se calentó a reflujo por 2 h.

- 30 El disolvente se evaporó el residuo se disolvió en acetato de etilo, se extrajo con agua, se secó (Na_2SO_4). La evaporación del solvente dio 0,51 g de un aceite marrón el cual se trató con éter diisopropílico para dar 91 mg de un polvo parduzco.

- 35 296.2 Clorhidrato de N-{3-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida

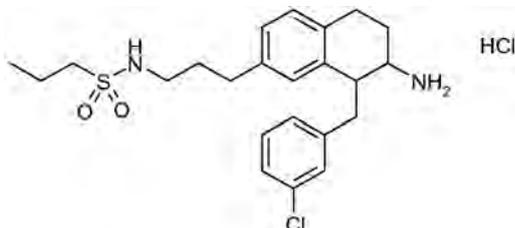


- 40 Se preparó a partir de éster etílico del ácido [7-(3-*tert*-butoxicarbonilamino-propil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 3.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}ClN_2O_2S$ = 446

Ejemplo 297:

Clorhidrato de {3-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

5



Se preparó análogamente al ejemplo 296.

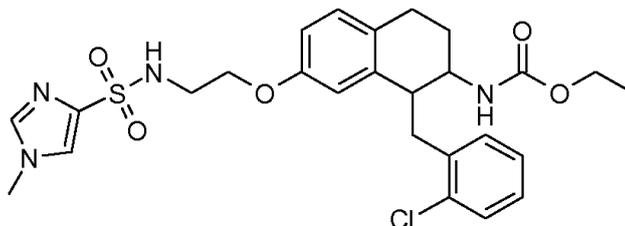
ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{23}H_{31}ClN_2O_2S$ = 434

10

Ejemplo 298:

éster etílico del ácido {1-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

15



Se preparó análogamente al ejemplo 3.

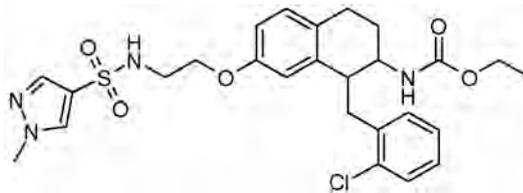
ESI-EM $[M+H]^+$ = 547 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5S$ = 546

20

Ejemplo 299:

éster etílico del ácido {1-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico

25



Se preparó análogamente al ejemplo 3.

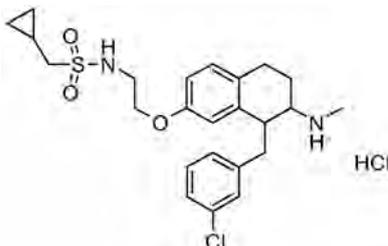
ESI-EM $[M+H]^+$ = 547 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5S$ = 546

30

Ejemplo 300:

Clorhidrato de N-{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropilmetanosulfonamida

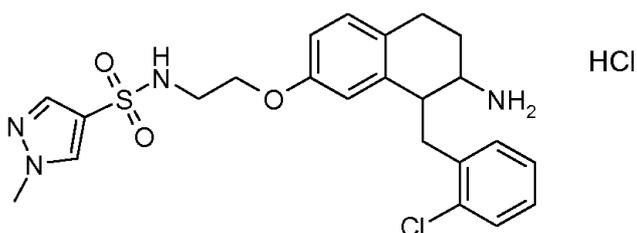
35



Una solución de LiAlH_4 en THF (1 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) se añadió por goteo a éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (523 mg, 1 mmol, ejemplo 287) disuelto en 100 ml de THF seco. La mezcla se calentó a reflujo por 1 h, se trató con NaOH 2 N, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se extrajo con NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y el solvente se evaporó. La purificación mediante cromatografía dio 324 mg de producto como un aceite incoloro el cual se transformó en el clorhidrato en una mezcla de HCl en isopropanol. (325 mg, polvo blanco)
ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 463$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S} = 462$

Ejemplo 301:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

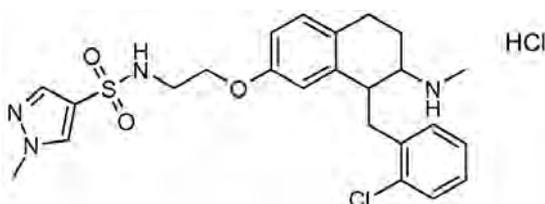


Se preparó análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 475$ Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} = 474$

Ejemplo 302:

Clorhidrato de {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

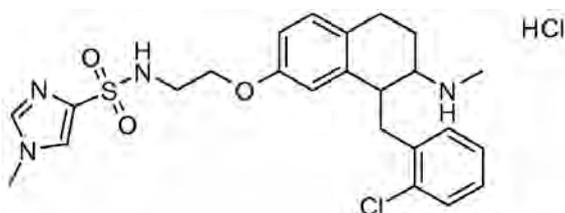


Se preparó análogamente al ejemplo 3/300.

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 489$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} = 488$

Ejemplo 303:

Clorhidrato de {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



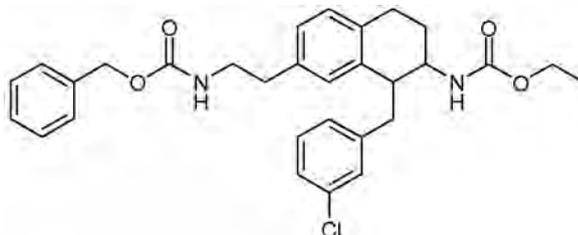
Se preparó análogamente al ejemplo 3/300.

ESI-EM $[\text{M}+\text{H}^+] = 489$ Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} = 488$

Ejemplo 304:

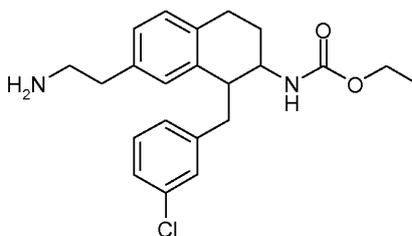
Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

- 5 304.1 éster etílico del ácido [7-(2-benciloxycarbonilamino-etil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



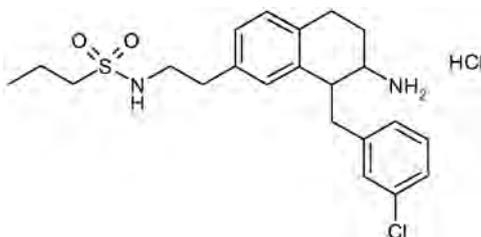
- 10 Una mezcla de (2-(benciloxycarbonilamino)etil)trifluoroborato de potasio (1,130 g, 3,96 mmol), carbonato de cesio (2,58 g, 7,93 mmol), trifluorometansulfonato de 8-(3-clorobencil)-7-(etoxicarbonilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (1,3 g, 2,64 mmol), Pd(OAc)₂ (0,030 g, 0,132 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (0,130 g, 0,264 mmol) bajo N₂ en tolueno/agua 3:1 (15 ml) se calentó a reflujo por 13 h. La reacción se filtró, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía para dar 1.04 g de producto como un aceite incoloro.

- 15 304.2 éster etílico del ácido [7-(2-amino-etil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



- 20 A éster etílico del ácido [7-(2-benciloxycarbonilamino-etil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (500 mg, 0,960 mmol) se añadió a temperatura ambiente 8 ml de HBr al 33 % en ácido acético. Después de 2 h la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó dos veces con NaHCO₃, se secó y filtró. El disolvente se evaporó para obtener el producto como un aceite amarillo (392 mg), el cual se usó sin purificación adicional.

- 25 304.3 clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

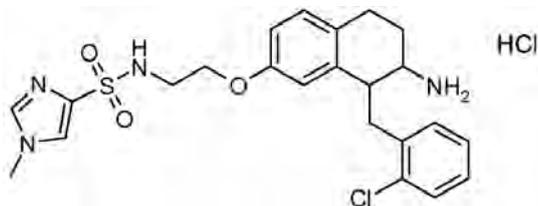


- 30 Se preparó a partir de éster etílico del ácido [7-(2-amino-etil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico análogamente al ejemplo 3.
ESI-EM [M+H⁺] = 421 Calculado para C₂₂H₂₉ClN₂O₂S = 420

Ejemplo 305:

Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

5



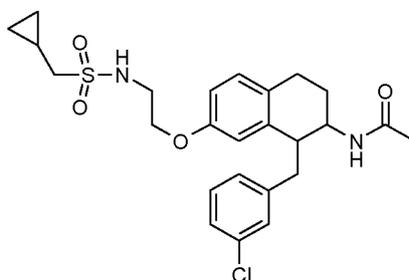
Se preparó análogamente al ejemplo 3.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 475 Calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_3S$ = 474

10

Ejemplo 306:

N-[1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-acetamida



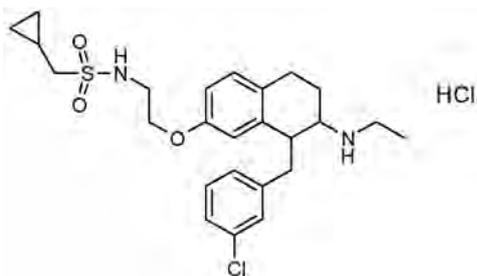
15

Se preparó análogamente al ejemplo 214.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 491 Calculado para $C_{25}H_{31}ClN_2O_4S$ = 490

20 Ejemplo 307:

Clorhidrato de N-{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropilmetanosulfonamida



25

Se preparó análogamente al ejemplo 300.

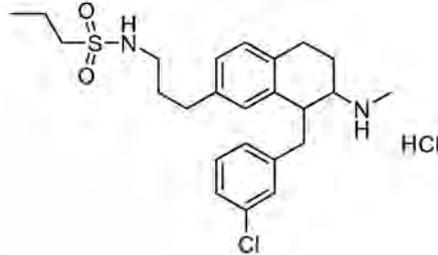
ESI-EM $[M+H]^+$ = 477 Calculado para $C_{25}H_{33}ClN_2O_3S$ = 476

30

Ejemplo 308:

Clorhidrato de {3-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amida del ácido Propan-1-sulfónico

5



Se preparó análogamente a los ejemplos 297/300.

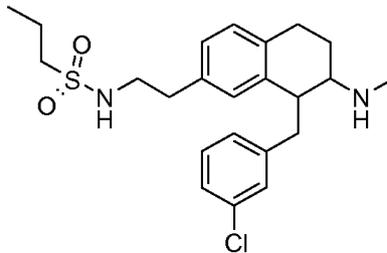
ESI-EM $[M+H]^+$ = 449 Calculado para $C_{24}H_{33}ClN_2O_2S$ = 448

10

Ejemplo 309:

{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

15



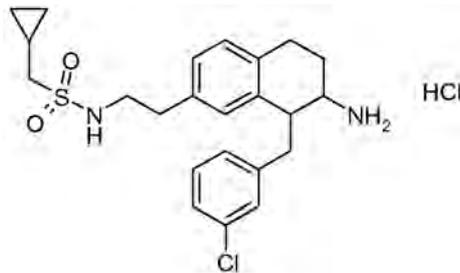
Se preparó análogamente a los ejemplos 304/300.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{23}H_{31}ClN_2O_2S$ = 434

20 Ejemplo 310:

clorhidrato de N-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida

25



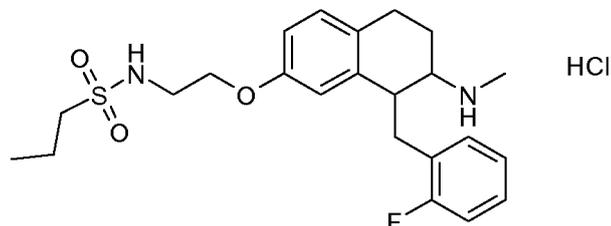
Se preparó análogamente al ejemplo 304.

ESI-EM $[M+H]^+$ = 433 Calculado para $C_{23}H_{29}ClN_2O_2S$ = 432

Ejemplo 311:

Clorhidrato de {2-[8-(2-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico

5



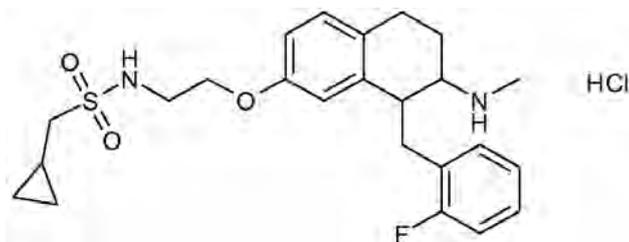
Se preparó análogamente a los ejemplos 3/300.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 435 Calculado para $C_{23}H_{31}FN_2O_3$ = 434

10

Ejemplo 312:

Clorhidrato de C-ciclopropil-N-{2-[8-(2-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metanosulfonamida

15



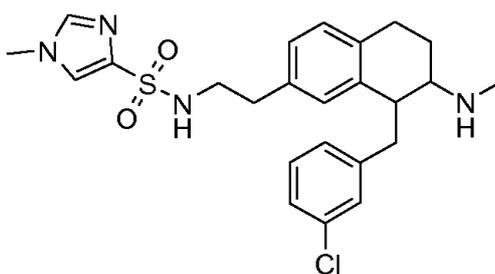
Se preparó análogamente a los ejemplos 3/300.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 447 Calculado para $C_{24}H_{31}FN_2O_3S$ = 446

20

Ejemplo 313:

{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

25



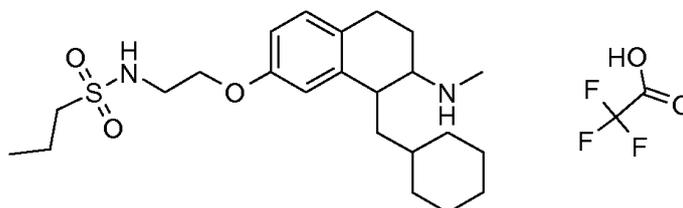
Se preparó análogamente a los ejemplos 304/300
ESI-EM $[M+H]^+$ = 473 Calculado para $C_{24}H_{29}ClN_4O_2S$ = 472

30

Ejemplo 314:

Trifluoroacetato de [2-(8-ciclohexilmetil-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido Propan-1-sulfónico

35

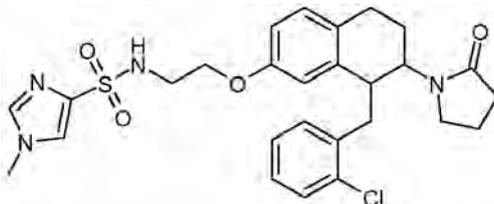


Se preparó análogamente a los ejemplos 3/300.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 423 Calculado para $C_{23}H_{38}N_2O_3S$ = 422

Ejemplo 315:

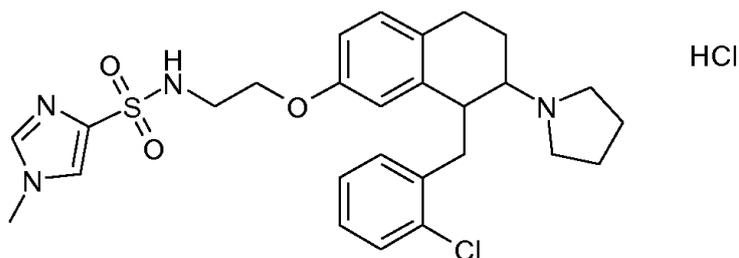
5 Clorhidrato de {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

10 315.1 {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



Se preparó análogamente al ejemplo 263.

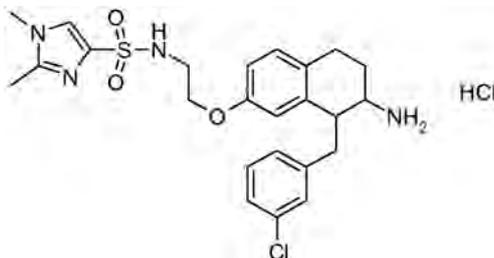
15 315.2 clorhidrato de {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



20 Se preparó a partir del compuesto de la etapa previo mediante reducción con $LiAlH_4$ análogamente a 300.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 529 Calculado para $C_{27}H_{33}ClN_4O_3S$ = 528

Ejemplo 316:

25 Clorhidrato de {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;



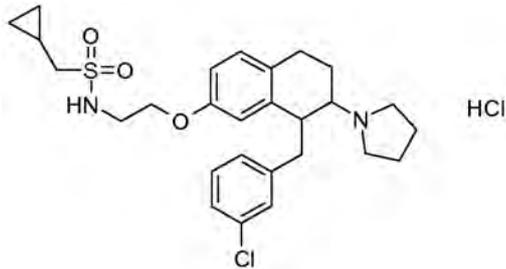
30 Se preparó análogamente al ejemplo 3.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 489 Calculado para $C_{24}H_{29}ClN_4O_3S$ = 488

Ejemplo 317:

Clorhidrato de metanosulfonamida

N-{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-

5



Se preparó análogamente a los ejemplos 264/88.

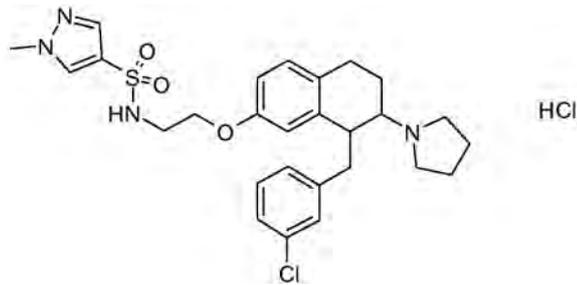
ESI-EM $[M+H]^+$ = 503 Calculado para $C_{27}H_{35}ClN_2O_3S$ = 502

10

Ejemplo 318:

Clorhidrato de {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico

15



Se preparó análogamente a los ejemplos 264/88.

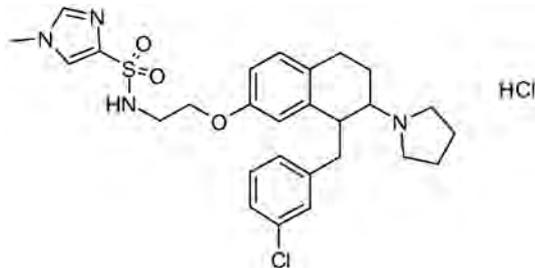
ESI-EM $[M+H]^+$ = 529 Calculado para $C_{27}H_{33}ClN_4O_3S$ = 528

20

Ejemplo 319:

Clorhidrato de {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico

25



Se preparó análogamente a los ejemplos 264/88.

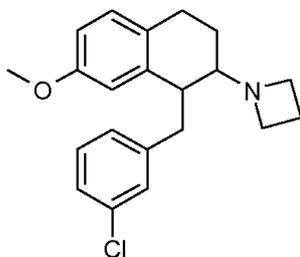
ESI-EM $[M+H]^+$ = 529 Calculado para $C_{27}H_{33}ClN_4O_3S$ = 528

30

Ejemplo 320:

N-{2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida

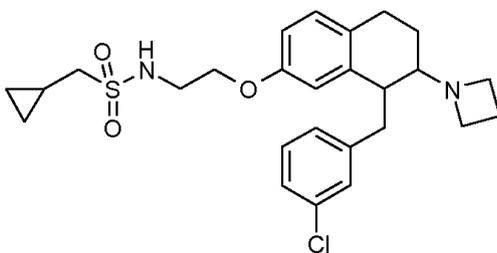
5 320.1 1-[1-(3-cloro-bencil)-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-azetidina



Se preparó análogamente al ejemplo 264 usando 1,3-dibromopropano en lugar de 1.4-dibromobutano.

10

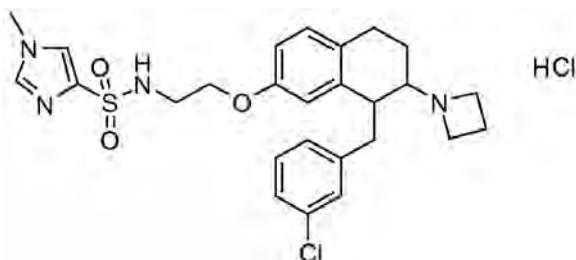
320.2 N-{2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metanosulfonamida



15 Se preparó a partir del compuesto de la etapa previo análogamente al ejemplo 88.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 489 Calculado para $C_{26}H_{33}ClN_2O_3S$ = 488

Ejemplo 321:

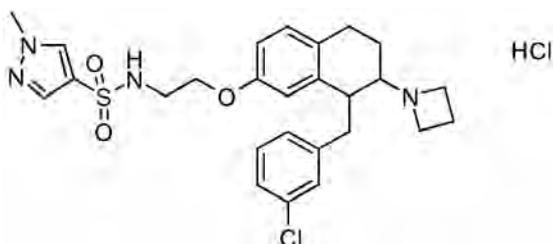
20 Clorhidrato de {2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico



25 Se preparó análogamente al ejemplo 320.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 515 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_3S$ = 514

Ejemplo 322:

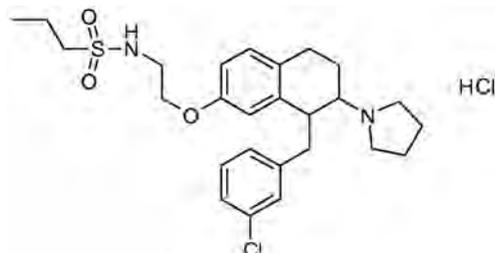
30 Clorhidrato de {2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;



Se preparó análogamente al ejemplo 320.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 515 Calculado para $C_{26}H_{31}ClN_4O_3S$ = 514

Ejemplo 323:

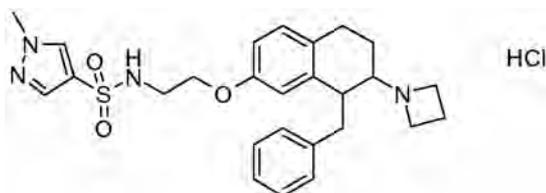
- 5 Clorhidrato de {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida del ácido propan-1-sulfónico



- 10 Se preparó análogamente a los ejemplos 264/88.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 491 Calculado para $C_{26}H_{35}ClN_2O_3S$ = 490

Ejemplo 324:

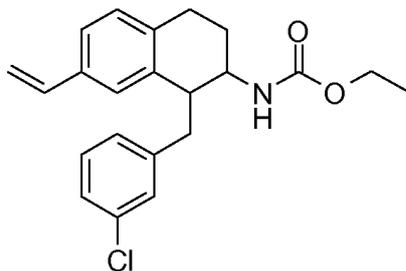
- 15 Clorhidrato de [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico



- 20 Se preparó análogamente al ejemplo 320.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 481 Calculado para $C_{26}H_{32}N_4O_3S$ = 480

Ejemplo 325:

- 25 Clorhidrato de 1-bencil-7-[2-(propan-1-sulfonil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina
325.1 éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-vinil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico

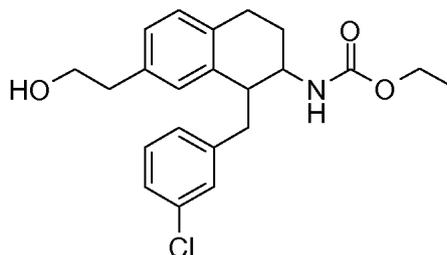


- 30 Se realizó la síntesis análogamente a: Organic Letters; 2002, Vol4; p, 107-109.

- 35 Una solución de trifluoro(vinil)borato de potasio (1,000 g, 7,46 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,102 g, 0,124 mmol), trifluorometansulfonato de 8-(3-clorobencil)-7-(etoxicarbonilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilo (3,06 g, 6,22 mmol) y trietilamina (0,867 ml, 6,22 mmol) en 100 ml n-BuOH se agitó en N_2 a 85-90 °C durante 4h y luego se enfrió a temperatura ambiente.

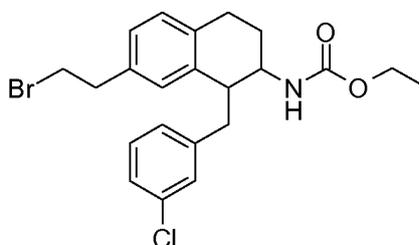
- 40 Se añadió agua, seguido por la extracción con éter. La solución etérea se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se evaporó para obtener un aceite marrón. La cromatografía dio 1,55 g de producto como un sólido amarillo pálido.

325.2 éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



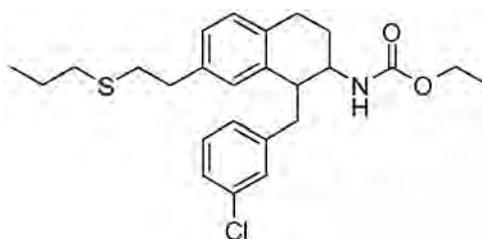
- 5 Se añadió BH_3 DEM (1 M en THF, 0,838 ml, 0,838 mmol) una solución de 1-(3-clorobencil)-7-vinil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (1,55 g, 4,19 mmol) en 20 ml THF seco. La reacción se agitó a 60 °C por 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió algo de agua para destruir el exceso de complejo borano y la mezcla resultante se sometió a reflujo por 1 h con H_2O_2 al 30 % (8,56 ml, 84 mmol) y NaOH 2 N (9,74 ml, 19,49 mmol). La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 , se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el solvente se evaporó para obtener un sólido marrón pálido (1,7 g), el cual se purificó mediante cromatografía para dar 854 mg de producto como un sólido blanco.

325.3 éster etílico del ácido [7-(2-bromo-etil)-1-(3-cloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



- 15 A una solución de éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-hidroxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico (554 mg, 1,428 mmol) en 15 ml de CH_2Cl_2 seco enfriado a 0 °C se añadió trifetilfosfina (562 mg, 2,142 mmol) y tetrabromuro de carbono (0,208 ml, 2,142 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, después de lo cual los disolventes se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía para obtener 277 mg de producto como un sólido blanco.

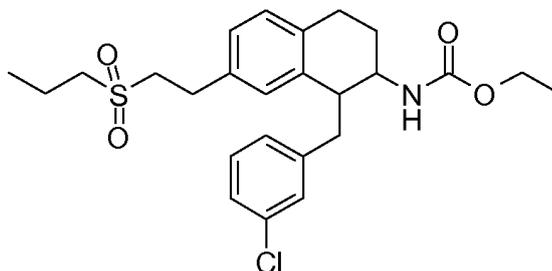
325.4 éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-propilsulfanil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



- 25 A una suspensión de NaH (4,73 mg, 0,177 mmol) en 3 ml de DMF seco bajo N_2 se añadió 1-propantíol (0,012 ml, 0,133 mmol, disuelto en 1 ml de DMF seco). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h, seguido por la adición de trietilamina (0,019 ml, 0,133 mmol) y 7-(2-bromoetil)-1-(3-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (40 mg, 0,089 moles, disuelto en 2 ml de DMF seco). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, el disolvente se evaporó, el residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo, se lavó con agua, ácido cítrico, NaHCO_3 y salmuera y se filtró. El disolvente se evaporó para obtener 31 mg de un sólido blanco opaco el cual se usó sin purificación adicional.

35

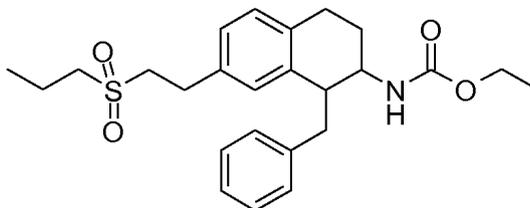
325.5 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonyl)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico



- 5 A una solución fría (0 °C) de 1-(3-clorobencil)-7-(2-(propiltio)etil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (31,4 mg, 0,070 mmol) en 2 ml de acetato de etilo se añadió m-CPBA (33,4 mg, 0,155 mmol). La reacción se agitó durante 2 h dejando calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃, agua y salmuera, se secó, se filtró y el solvente se evaporó para obtener un sólido blanco, el cual se purificó mediante cromatografía (27 mg).

10

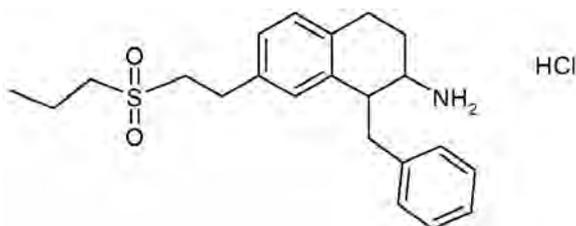
325.6 éster etílico del ácido [1-bencil-7-(2-propilsulfanil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico



- 15 Se disolvió 1-(3-clorobencil)-7-(2-(propilsulfonyl)etil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo (27,1 mg, 0,057 mmol) y formiato de amonio (71,5 mg, 1,134 mmol) en 5 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (0,845 mg, 7,94 µmol) y se agitó a 80 °C por 4 h. La mezcla se filtró, el solvente se evaporó, el residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo, el cual luego se lavó con agua, NaHCO₃ y salmuera, se secó, se filtró. El disolvente se evaporó para obtener sólido blanco el cual se purificó mediante cromatografía para dar 12,7 mg de producto como un sólido blanco.

20

325.7 clorhidrato de 1-bencil-7-[2-(propan-1-sulfonyl)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina



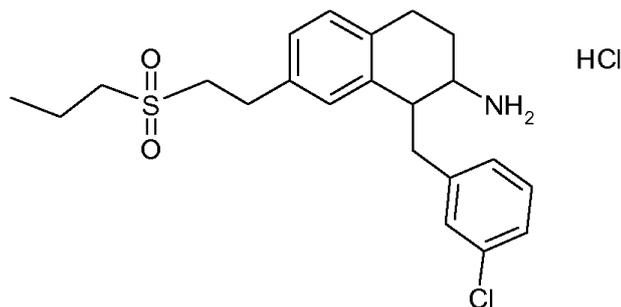
- 25 Se preparó análogamente al ejemplo éster etílico del ácido 3 [1-bencil-7-(2-propilsulfanil-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico.

ESI-EM [M+H⁺] = 372 Calculado para C₂₂H₂₉NO₂S = 371

Ejemplo 326:

30

Clorhidrato de 1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonyl)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina



Se preparó análogamente al ejemplo 325 dejando de lado la etapa de la declaración.
ESI-EM $[M+H]^+$ = 406 Calculado para $C_{22}H_{28}ClNO_2S$ = 405

Ensayo Biológico

5 1. Toma de $[^3H]$ -glicina en células CHO recombinantes que expresan GlyT1 humano:

10 Se colocaron en placa células hGlyT1c_5_CHO recombinantes que expresan GlyT1c humano a 20.000 células por pocillo en microplacas de centelleo de 96 pocillos toma de glicina, se aspiró el medio de cultivo y se lavaron las células una vez con 100 μ l de HBSS (Gibco BRL, n.º 14025-050) con L-alanina 5 mM (Merck n.º 1007). Se añadieron 80 μ l de amortiguador HBSS, seguido de 10 μ l de inhibidor o vehículo (DEMO 10 %) y 10 μ l de $[^3H]$ -glicina (TRK71, Amersham Biosciences) hasta una concentración final de 200 nM para el inicio de la toma de glicina. Las placas se colocaron en un Wallac Microbeta (PerkinElmer) y se contaron continuamente por espectrometría de centelleo en fase sólida durante 3 horas. La captura inespecífica se determinó en presencia de Org24598 10 μ M. Los cálculos de IC_{50} se hicieron por análisis de regresión logístico no lineal de cuatro parámetros (GraphPad Prism) usando determinaciones en el intervalo de aumento lineal de la incorporación de $[^3H]$ -glicina entre 60 y 120 minutos.

20 2. Ensayos de unión a radioligando usando membranas de células CHO recombinantes que expresan GlyT1 humano:

La unión a radioligando a membranas que expresan el transportador GlyT1c humano se llevó a cabo como se describe en Mezler et al., Molecular Pharmacology 74:1705-1715, 2008.

25 Se obtuvieron los siguientes resultados con los compuestos descritos en los ejemplos:

Tabla 1:

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC_{50} [μ mol]	K_{iapp} [μ mol]
1	≤ 1000	≤ 10
2	≤ 1	$\leq 0,1$
3	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
4	$\leq 0,01$	$\leq 0,01$
5	≤ 1	≤ 1
6	≤ 1	$\leq 0,1$
7	≤ 10	≤ 10
8	$\leq 0,1$	$\leq 0,1$
9	≤ 1	≤ 1
10	≤ 100	≤ 10
11	≤ 1	$\leq 0,1$
12	≤ 100	≥ 10
13	≤ 1000	≤ 100
14	≤ 1000	≤ 100
15	≤ 1	≤ 1
16	≤ 10	≤ 10
17	≤ 10	≤ 1
18	$\leq 0,1$	$\leq 0,01$
19	≤ 100	≤ 10
20	$\leq 0,1$	$\leq 0,01$
21	≤ 1000	≤ 100
22	≤ 1000	≤ 10
23	≤ 100	≤ 10
24	≤ 10	$\leq 0,1$
25	≤ 1	$\leq 0,1$

ES 2 584 002 T3

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
26	≤ 1000	≤ 10
27	≤ 0,01	≤ 0,01
28	≤ 0,01	≤ 0,01
29	≤ 100	≤ 10
30	≤ 100	≤ 100
31	≤ 1	≤ 0,1
32	≤ 100	≤ 10
33	≤ 1	≤ 1
34	≤ 1000	≤ 10
35	≤ 100	≥ 100
36	≤ 10	≤ 100
37	≤ 100	≤ 10
38	≤ 100	≤ 100
39	≤ 1000	≤ 10
40	≤ 100	≤ 10
41	≤ 100	≤ 10
42	≤ 0,1	≤ 0,1
43	≤ 1	≤ 0,1
44	≤ 0,1	≤ 0,1
45	≤ 0,1	≤ 0,1
46	≤ 1	≤ 1
47	≤ 0,01	≤ 0,01
48	≤ 0,01	≤ 0,01
49	≤ 100	≤ 100
50	≤ 10	≤ 1
51	≤ 1000	≤ 100
52	≤ 10	≤ 10
53	≤ 1000	≤ 10
54	≥ 100	≤ 10
55	≤ 0,1	≤ 0,01
56	≤ 1	≤ 0,1
57	≤ 10	≤ 1
58	≤ 10	≤ 1
59	≤ 10	≤ 1
60	≥ 100	≤ 10
61	≤ 1000	≤ 10
62	≤ 1000	≤ 10
63	≥ 100	≤ 10
64	≤ 1000	≤ 10
65	≤ 100	≥ 10
66	≤ 1	≤ 0,1
67	≤ 1	≤ 0,1
68	≤ 10	≤ 1
69	≤ 10	≤ 1

ES 2 584 002 T3

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
70	≤ 1	≤ 0,1
71	≤ 0,1	≤ 0,01
72	≤ 10	≤ 10
73	≤ 10	≤ 1
74	≤ 100	≥ 10
75	≤ 10	≤ 1
76	≤ 1000	≤ 100
77	≤ 1	≤ 0,1
78	≤ 10	≤ 10
79	≤ 1	≤ 0,1
80	≤ 1	≤ 1
81	≥ 1000	≤ 10
82	≤ 1	≤ 0,1
83	≤ 10	≤ 1
84	≤ 10	≤ 10
85	-	≤ 1
86	-	≤ 10
87	-	≤ 10
88	-	≤ 0,1
89	-	≤ 0,1
90	-	≤ 1
91	-	≤ 0,1
92	-	-
93	-	≤ 1
94	-	≤ 0,1
95	-	≤ 0,01
967	-	≤ 1
98	-	≤ 1
99	-	≤ 0,1
100	-	≤ 1
100	-	≤ 10
101	-	≤ 0,1
102	-	≤ 1
103	-	≤ 10
104	-	≤ 1
105	-	≤ 0,1
106	-	≤ 1
107	-	≤ 0,1
108	-	≤ 0,01
109	-	≤ 0,1
110	-	≤ 1
111	-	≤ 0,1
112	-	≤ 0,1
113	-	≤ 0,1

ES 2 584 002 T3

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
114	-	≤ 1
115	-	-
116	-	≤ 0,01
117	-	≤ 0,01
118	-	≤ 0,1
119	-	≤ 0,01
120	-	≤ 0,1
121	-	≤ 0,01
122	-	≤ 10
123	-	≤ 10
124	-	≤ 1
125	-	≤ 1
126	-	≤ 0,01
127	-	≤ 0,1
128	-	≤ 0,1
129	-	≤ 0,01
130	-	≤ 0,01
131	-	≤ 0,1
132	-	≤ 0,1
133	-	≤ 0,1
134	-	≤ 1
135	-	≤ 0,1
136	-	≤ 0,1
137	-	≤ 0,01
138	-	≤ 0,01
139	-	≤ 0,01
140	-	≤ 0,01
141	-	≤ 0,01
142	-	≤ 0,1
143	-	≤ 0,01
144	-	≤ 1
145	-	≤ 0,01
146	-	≤ 0,01
147	-	≤ 0,1
148	-	≤ 0,1
149	-	≤ 0,1
150	-	≤ 0,01
151	-	≤ 0,01
152	-	≤ 0,01
153	-	≤ 0,1
154	-	≤ 0,1
155	-	≤ 1
156	-	≤ 1
157	-	≤ 0,1

ES 2 584 002 T3

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
158	-	≤ 0,01
159	-	≤ 0,1
160	-	≤ 0,01
161	-	≤ 0,01
162	-	≤ 0,01
163	-	≤ 0,01
164	-	≤ 0,01
165	-	≤ 0,01
166	-	≤ 0,1
167	-	≤ 10
168	-	≤ 10
169	-	≤ 0,01
170	-	>10
171	-	≤ 0,1
172	-	≤ 0,01
173	-	≤ 0,01
174	-	≤ 1
175	-	≤ 1
176	-	≤ 0,1
177	-	≤ 0,01
178	-	≤ 0,01
179	-	≤ 1
180	-	≤ 0,01
181	-	≤ 0,1
182	-	≤ 0,1
183	-	≤ 1
184	-	≤ 0,1
185	-	≤ 1
186	-	≤ 1
187	-	≤ 0,01
188	-	≤ 0,1
189	-	≤ 10
190	-	≤ 0,01
191	-	≤ 1
192	-	-
193	-	≤ 0,01
194	-	-
195	-	-
196	-	≤ 10
197	-	≤ 10
198	-	≤ 0,1
199	-	≤ 0,1
200	-	≤ 0,1
201	-	≤ 0,1

ES 2 584 002 T3

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
202	-	≤ 0,1
203	-	≤ 0,01
204	-	≤ 0,1
205	-	≤ 0,1
206	-	≤ 0,1
207	-	≤ 0,1
208	-	≤ 0,1
209	-	≤ 0,1
210	-	≤ 0,1
211	-	≤ 1
212	-	≤ 1
213	-	≤ 0,1
214	-	≤ 10
215	-	≤ 10
216	-	≤ 10
217	-	≤ 10
218	-	≤ 10
219	-	≤ 0,1
220	-	≤ 1
221	-	≤ 0,1
222	-	≤ 1
223	-	≤ 0,1
224	-	≤ 0,1
225	-	≤ 0,1
226	-	≤ 0,1
227	-	≤ 0,1
228	-	≤ 0,1
229	-	≤ 1
230	-	≤ 0,01
231	-	≤ 0,01
232	-	≤ 0,1
233	-	≤ 0,1
234	-	≤ 0,1
235	-	≤ 0,01
236	-	≤ 1
237	-	≤ 10
238	-	≤ 0,01
239	-	≤ 1
240	-	≤ 0,01
241	-	≤ 0,1
242	-	≤ 0,01
243	-	≤ 0,01
244	-	≤ 0,01
245	-	≤ 1

ES 2 584 002 T3

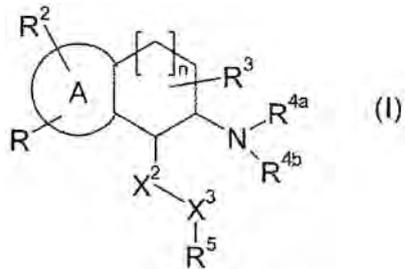
	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
246	-	≤ 0,01
247	-	≤ 0,01
248	-	≤ 0,01
249	-	≤ 0,1
250	-	≤ 0,01
251	-	≤ 0,1
252	-	≤ 0,01
253	-	≤ 1
254	-	≤ 0,01
255	-	≤ 1
256	-	≤ 0,1
257	-	≤ 0,1
258	-	≤ 0,1
259	-	≤ 1
260	-	≤ 1
261	-	≤ 1
262	-	≤ 0,1
263	-	≤ 1
264	-	≤ 1
265	-	≤ 1
266	-	≤ 1
267	-	≤ 0,1
268	-	≤ 0,01
269	-	≤ 0,01
270	-	≤ 0,1
271	-	≤ 0,1
272	-	≤ 0,1
273	-	≤ 1
274	-	≤ 0,1
275	-	≤ 0,1
276	-	≤ 10
277	-	-
278	-	-
279	-	≤ 10
280	-	≤ 10
281	-	≤ 0,1
282	-	≤ 0,1
283	-	≤ 1
284	-	≤ 1
285	-	≤ 10
286	-	≤ 10
287	-	≤ 10
288	-	≤ 0,01
289	-	>10

ES 2 584 002 T3

	Toma de glicina	Unión al radioligando
Ejemplo	IC ₅₀ [μmol]	K _{iapp} [μmol]
290	-	≤ 10
291	-	≤ 0,01
292	-	≤ 1
293	-	≤ 1
294	-	≤ 10
295	-	≤ 1
296	-	≤ 0,1
297	-	≤ 0,1
298	-	≤ 10
299	-	>10
300	-	≤ 0,01
301	-	≤ 0,01
302	-	≤ 0,1
303	-	≤ 0,1
304	-	≤ 1
305	-	≤ 0,1
306	-	≤ 0,1
307	-	≤ 0,01
308	-	≤ 0,01
309	-	≤ 0,1
310	-	≤ 1
311	-	≤ 0,1
312	-	≤ 0,1
313	-	≤ 0,1
314	-	≤ 1
315	-	≤ 1
316	-	≤ 1
317	-	≤ 0,1
318	-	≤ 0,01
319	-	≤ 0,1
320	-	≤ 0,1
321	-	≤ 0,01
322	-	≤ 0,01
323	-	≤ 1
324	-	≤ 0,01
325	-	≤ 1
326	-	≤ 1

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

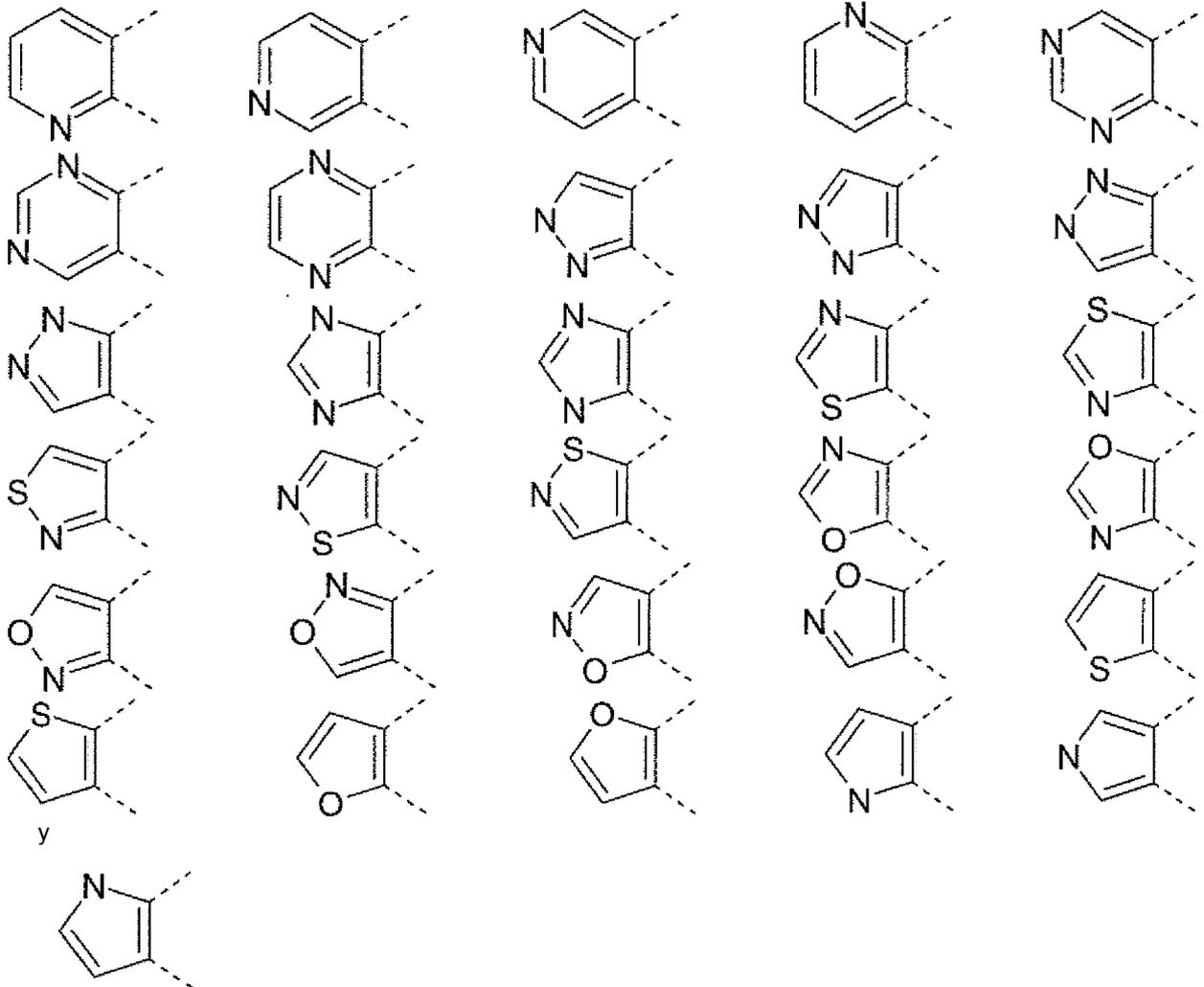


5

donde

A es un anillo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros:

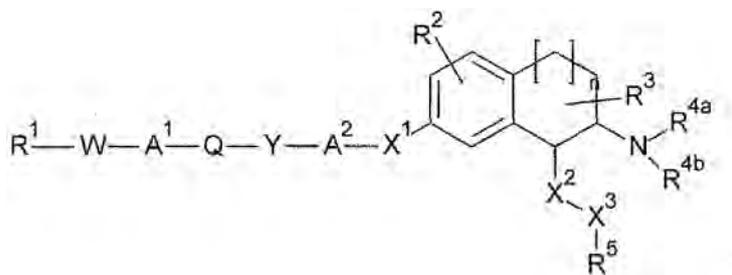
10



15

20

o
A es un anillo benceno y el compuesto tiene la siguiente fórmula:



R es $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1$;

5 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 halogenado, tri-(alquil C_1-C_4)-sillilalquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquiloxicarbonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquilaminocarbonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , di-alquilaminocarbonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , (aril C_6-C_{12} -alquil C_1-C_6 opcionalmente sustituido)aminoalquilo C_1-C_4 , arilo C_6-C_{12} -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heterociclilo C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 halogenado, ariloxicarbonilo C_6-C_{12} , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , (alquil C_1-C_4 halogenado)aminocarbonilo, arilaminocarbonilo C_6-C_{12} , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halogenado, hidroxialcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , aminoalcoxi C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , arilcarbonilamino C_6-C_{12} -alcoxi C_1-C_4 , alcoxicarbonilamino C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , aril C_6-C_{12} -alcoxi C_1-C_4 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_4 , (alquil C_1-C_6 halogenado)sulfonilaminoalcoxi C_1-C_4 , arilsulfonilamino C_6-C_{12} -alcoxi C_1-C_4 , (aril C_6-C_{12} -alquil C_1-C_6)sulfonilaminoalcoxi C_1-C_4 , heterocicliisulfonilamino C_3-C_{12} -alcoxi C_1-C_4 , heterocicliil C_3-C_{12} -alcoxi C_1-C_4 , ariloxil C_6-C_{12} , heterocicliiloxil C_3-C_{12} , alquiltio C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 halogenado, alquilamino C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6 halogenado)amino, di-alquilamino C_1-C_6 , di-(alquilo C_1-C_6 halogenado)amino, alquilcarbonilamino C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6 halogenado)carbonilamino, arilcarbonilamino C_6-C_{12} , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6 halogenado)sulfonilamino, arilsulfonilamino C_6-C_{12} o heterociclilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

W es $-NR^3$ o un enlace;

A^1 es alquilenio C_1-C_4 opcionalmente sustituido o un enlace;

Q es $-S(O)_2$ o $-C(O)-$;

10 Y es $-NR^9$ o un enlace;

A^2 es alquilenio C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquilen C_1-C_4 -CO-, -CO-alquilenio C_1-C_4 , alquilen C_1-C_4 -O-alquilenio C_1-C_4 , alquilen C_1-C_4 - NR^{10} -alquilenio C_1-C_4 , alquenileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido alquinileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido, arileno C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroarileno C_6-C_{12} opcionalmente sustituido o un enlace;

30 X^1 es -O-, $-NR^{11}$ -, -S-, alquilenio C_1-C_4 opcionalmente sustituido, alquenileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido, alquinileno C_2-C_4 opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 halogenado, hidroxialquilo C_1-C_4 , -CN, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 halogenado, alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alqueniloxil C_2-C_6 , alquilcarboniloxil C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilsulfoniloxil C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , aminosulfonilo, amino, alquilamino C_1-C_6 , alquenilamino C_2-C_6 o nitro;

R^3 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

40 R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 halogenado, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , CH_2CN , -CHO, alquilcarbonilo C_1-C_4 , (alquil C_1-C_4 halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C_6-C_{12} , alcoxicarbonilo C_1-C_4 , ariloxicarbonilo C_6-C_{12} , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NH₂HCN, alquilsulfonilo C_1-C_6 , arilsulfonilo C_6-C_{12} , amino, -NO o heterociclilo C_3-C_{12} ;

R^{4b} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_4 halogenado, hidroxialquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , CH_2CN , -CHO, alquilcarbonilo C_1-C_4 , (alquil C_1-C_4 halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C_6-C_{12} , alcoxicarbonilo C_1-C_4 , ariloxicarbonilo C_6-C_{12} , alquilaminocarbonilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NH₂HCN, alquilsulfonilo C_1-C_6 , arilsulfonilo C_6-C_{12} , amino, -NO o heterociclilo C_3-C_{12} ;

R^{4a} , R^{4b} juntos son alquilenio C_1-C_6 opcionalmente sustituido, donde un $-CH_2-$ de alquilenio C_1-C_4 puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o $-NR^{16}$;

X^2 es $>CR^{12a}R^{12b}$;

X^3 es un enlace;

50 R^5 es arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido o heterociclilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido;

N es 0, 1 o 2;

R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

55 R^9 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{12} , aminoalquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{12} -alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido o heterociclilo C_3-C_{12} ; o

R^9 , R^1 juntos son alquilenio C_1-C_4 ; o

R^9 es alquilenio C_1-C_4 que se une a un átomo de carbono en A^2 y A^2 es alquilenio C_1-C_4 o a un átomo de carbono

- en X^1 y X^1 es alquileo C_1-C_4 ;
 R^{10} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilsulfonilo C_1-C_6 ;
 R^{11} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o
 R^9 , R^{11} juntos son alquileo C_1-C_4 ,
5 R^{12a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_6 -
alquilo C_1-C_4 , heterociclil C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido o hidroxil;
 R^{12b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o
 R^{12a} , R^{12b} juntos son carbonilo o alquileo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, donde un $-CH_2-$ de alquileo C_1-C_4
puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno o $-NR^{14}-$;
10 R^{14} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ; y
 R^{16} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

donde el término "sustituido" significa que un radical se sustituye con 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan del
grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , heterociclil C_3-C_{12} -alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -
15 alquilo C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , alqueno C_1-C_4 , OH, SH, CN, CF_3 , O- CF_3 , COOH, O- CH_2 -COOH, alcoxi C_1-C_6 ,
alquiltio C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , COO-alquilo C_1-C_6 , CONH₂, CONH-alquilo C_1-C_6 , SO₂NH-alquilo C_1-C_6 , CON-
(alquilo C_1-C_6)₂, SO₂N-(alquilo C_1-C_6)₂, NH₂, NH-alquilo C_1-C_6 , N-(alquilo C_1-C_6)₂, NH-(alquil C_1-C_4 -arilo C_6-C_{12}), NH-
CO-alquilo C_1-C_6 , NH-SO₂-alquilo C_1-C_6 , arilo C_6-C_{12} , O-arilo C_6-C_{12} , O- CH_2 -arilo C_6-C_{12} , CONH-arilo C_6-C_{12} , SO₂NH-
20 arilo C_6-C_{12} , CONH-heterociclilo C_3-C_{12} , SO₂NH-heterociclilo C_3-C_{12} , SO₂-arilo C_6-C_{12} , NH-SO₂-arilo C_6-C_{12} , NH-CO-
arilo C_6-C_{12} , NH-SO₂-heterociclilo C_3-C_{12} , NH-CO-heterociclilo C_3-C_{12} y heterociclilo C_3-C_{12} , donde cualquier arilo y
heterociclilo a su vez pueden estar no sustituidos o sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyente o sustituyentes
seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y haloalcoxi C_1-C_4 ;
o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.

25 2. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, donde $-Y-A^2-X^1-$ comprende al menos 2, 3 o 4 átomos en la
cadena principal.

30 3. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o 2, donde R^1 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{12} -alquilo C_1 -
 C_4 , alquilo C_1-C_6 halogenado, alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , amino-alquilo C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , di-
alquilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquilo carbonilamino C_1-C_6 -alquilo C_1-C_4 , alquilaminocarbonilamino C_1-C_6 -alquilo
 C_1-C_4 , aril C_6-C_{12} -alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_{12} , alqueno C_2-C_6 , arilo C_6-C_{12} opcionalmente sustituido, hidroxil,
alquilamino C_1-C_6 , (alquil C_1-C_6 halogenado)amino, dialquilamino C_1-C_6 o heterociclilo C_3-C_{12} opcionalmente
sustituido.

35 4. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde A^1 es un enlace o A^1 es
alquileo C_1-C_4 y W es $-NR^8-$.

40 5. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde A^2 es alquileo C_1-C_4 o A^2
es arileno C_6-C_{12} seleccionado del grupo que consiste en fen-1,4-ileno y fen-1,3-ileno, o heteroarileno C_6-C_{12}
seleccionado del grupo que consiste en pirid-2,5-ileno y pirid-2,4-ileno.

45 6. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde X^1 es $-O-$ o $-NR^{11}$,
o X^1 es alquileo C_1-C_4 opcionalmente sustituido y A^2 es un enlace, o X^1 es alquileno C_2-C_4 opcionalmente
sustituido y A^2 es un enlace.

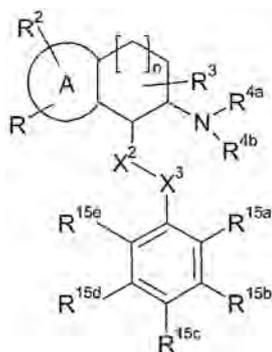
7. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde $R^1-W-A^1-Q-Y-A^2-X^1-$ es R^1 -
S(O)₂-NH- A^2-X^1- , $R^1-NH-S(O)_2-A^2-X^1-$, $R^1-C(O)-NH-A^2-X^1-$ o $R^1-NH-C(O)-A^2-X^1-$.

50 8. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R^2 es hidrógeno, halógeno o
alcoxi C_1-C_6 .

9. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 a 8, donde R^{4a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_{12} -
alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 halogenado, aminoalquilo C_1-C_4 , CH_2CN , $-CHO$, alquilcarbonilo C_1-C_4 , (alquil C_1-C_4
halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C_6-C_{12} , alcóxicarbonilo C_1-C_4 , ariloxicarbonilo C_6-C_{12} , $-C(=NH)NH_2$,
55 $-C(=NH)NHCN$, alquilsulfonilo C_1-C_6 , amino, $-NO$ o heterociclilo C_3-C_{12} y R^{4b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{4a} , R^{4b}
juntos son alquileo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, donde un $-CH_2-$ del alquileo C_1-C_4 puede reemplazarse por un
átomo de oxígeno.

60 10. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^{12a} es hidrógeno o
alquilo C_1-C_6 y R^{12b} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{12a} , R^{12b} juntos son alquileo C_1-C_4 opcionalmente sustituido.

11. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 10, teniendo la fórmula



5 donde A, R, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, n son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; y R^{15a}, R^{15b}, R^{15c}, R^{15d}, R^{15e} son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆ halogenado, CN, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino C₁-C₆ o heterociclilo C₃-C₁₂.

10 12. Compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂, o R⁹ y R¹ juntos son alquileno C₁-C₄; o R⁹ es alquileno C₁-C₄ que se une a un átomo de carbono en A² y A² es alquileno C₁-C₄ o a un átomo de carbono en X¹ y X¹ es alquileno C₁-C₄.

13. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, donde

15 A es un anillo benceno;

R es R¹-W-A¹-Q-Y-A²-X¹-;

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ halogenado, tri-(alquilo C₁-C₄)-silaalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₁₂, alqueno C₂-C₆, arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido, o heterociclilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido;

20 W es un enlace;

A¹ es un enlace;

Q es -S(O)₂- o -C(O)-;

Y es -NR⁹- o un enlace;

A² es alquileno C₁-C₄ o un enlace;

25 X¹ es -O- o alquileno C₁-C₄ opcionalmente sustituido o alquileno C₂-C₄;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R^{4a} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₂-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ halogenado, -CHO, alquilcarbonilo C₁-C₄, (alquilo C₁-C₄ halogenado)carbonilo, arilcarbonilo C₆-C₁₂, alcocarbonilo C₁-C₄, ariloxicarbonilo C₆-C₁₂;

R^{4b} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆; o

30 R^{4a}, R^{4b} juntos son alquileno C₁-C₆ opcionalmente sustituido, donde un -CH₂- de alquileno C₁-C₄ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno;

X² es CR^{12a}R^{12b};

X³ es un enlace;

R⁵ es fenilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido;

35 n es 1;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₁₂; o

R⁹, R¹ juntos son alquileno C₁-C₄; o

R⁹ es alquileno C₁-C₄ que se une a un átomo de carbono en A² y A² es alquileno C₁-C₄ o a un átomo de carbono en X¹ y X¹ es alquileno C₁-C₄;

40 R^{12a} es hidrógeno; y

R^{12b} es hidrógeno.

14. Compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, que es:

45 éster etílico del ácido 7-(2-terc-butoxicarbonilamino-etoxi)-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico;

1-(3,4-diclorobencil)-7-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamido)etoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamato de etilo;

N-(2-(7-Amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

50 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;

ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido piridin-3-sulfónico;

ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-dimetilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;

éster etílico del ácido 1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-

- carbámico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
 éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico;
- 5 éster etílico del ácido {1-(3(4-dicloro-bencil)-7-[2-(piridin-3-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico
 N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-metilpropan-1-sulfonamida;
 éster etílico del ácido [1-(3,4-dicloro-bencil)-7-(2-metansulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- 10 éster etílico del ácido [7-(2-bencensulfonilamino)-etoxi]-1-(3,4-dicloro-bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 N-(2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil)-metansulfonamida;
- 15 N-(2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil)-bencensulfonamida;
 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido tiofen-2-sulfónico;
 N-(1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida;
- 20 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida pirrolidin-3-sulfónico;
 ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-formilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 éster etílico del ácido 1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(4-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- 25 éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(3-fluoro-propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amida 1-metil-1 H-imidazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 4-metil-tiofen-2-sulfónico;
- 30 diamida de N'-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N,N-dimetilsulfúrico;
 éster etílico del ácido {1-(3,4-dicloro-bencil)-7-[2-(3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 ácido {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- 35 ácido {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 N-[(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)metil]-3-fluoropropan-1-sulfonamida;
 1-(3-clorobencil)-7-[2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;
- 40 [1-(3,4-diclorobencil)-7-[[propilsulfonil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de terc-butilo;
 N-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,8,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-fluoropropan-1-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
- 45 N-[[cis-7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutansulfonamida;
 N-[[cis-7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[cis-7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-N-metilpropan-1-sulfonamida;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- 50 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2,4-dimetil-tiazol-5-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- 55 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5-cloro-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-(2-(2-metil-3H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- 60 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(5-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(4-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
- 65 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido tiofen-2-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 2-metil-3H-imidazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 5-cloro-tiofen-2-sulfónico;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(2,5-dimetil-tiofen-3-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-etil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-

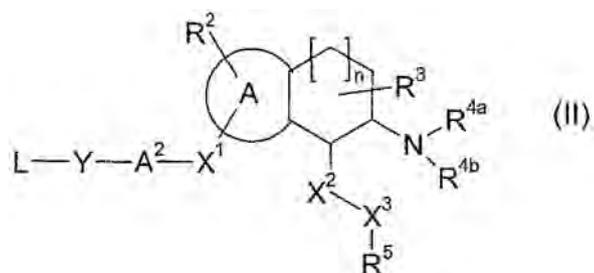
- 2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 5 éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(5-metil-tiofen-2-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-etansulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 10 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 4-metil-tiofen-2-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 5-metil-tiofen-2-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 2,5-dimetil-tiofen-3-sulfónico;
 15 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxil-etil}-amido etanosulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido tiofen-2-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 5-metil-tiofen-2-sulfónico;
 20 éster etílico del ácido {1-(2,4-dicloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 ácido {2-[7-amino-8-(2,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
 éster etílico del ácido (1-(4-cloro-bencil)-7-[2-[metil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 25 ácido {2-[7-amino-8-(4-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metilamido propan-1-sulfónico;
 éster etílico del ácido (1-(3-cloro-bencil)-7-[2-[metil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metilamido propan-1-sulfónico;
 30 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(1-difluorometil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
 1-(3-cloro-bencil)-7-[(R)-1-(propan-1-sulfonil)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-iloxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
 1-(3-cloro-bencil)-7-(3-etansulfonil-propoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
 35 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido ciclohexansulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 2-trimetilsilanil-etansulfónico;
 N-[2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metansulfonamida;
 40 ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido ciclobutansulfónico;
 ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido butan-1-sulfónico;
 45 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-2-sulfónico;
 ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 2-etoxi-etansulfónico;
 ácido {2-[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metil-amido ciclobutansulfónico;
 50 N-[2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-C-ciclopropil-metansulfonamida;
 ácido {2-[7-amino-8-(4-metoxi-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
 N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metansulfonamida;
 ácido [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-benzenesulfonamida;
 55 ácido [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amido 3,3,3-trifluoro-propan-1-sulfónico;
 ácido [2-(8-bencil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 ácido [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amido ciclopropansulfónico;
 N-[2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-propionamida;
 60 ácido {2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-sulfónico;
 ácido [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 N-[2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-C-ciclobutil-metansulfonamida;
 65 ácido {2-[7-amino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
 N-[2-[7-amino-8-(3,4-dicloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-C-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida;

- ácido [2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 ácido [2-(8-bencil-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 5 ácido [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-metil-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 N-(2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-(2-(7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)pentano-1-sulfonamida;
 N-(2-(8-(3,4-diclorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 10 N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-(3-cloro-4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)propan-1-sulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-2-ciclopropilacetamida;
- 15 N-(2-[[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)benzamida;
 N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-N-etil-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[7-Amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-2-ciclopropiletansulfonamida;
 C-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-Nmetil-metansulfonamida;
- 20 N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-metilmetsulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-N-metilmetsulfonamida;
 N-(2-(7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil)-C-ciclopropil-N-metil-metansulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
- 25 C-Ciclopropil-N-(2-[[8-(3,4-dicloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-metansulfonamida;
 N-(2-[[8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,4-diclorobencil)-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metansulfonamida;
 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
- 30 N-(2-[[8-bencil-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metanesulfonamida;
 N-(2-[[7-(Azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 35 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)ciclobutansulfonamida;
- 40 ácido [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amido propan-1-sulfónico;
 N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil(-1H-pirrol-3-sulfonamida);
 N-(2-[[7-amino-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[8-bencil-7-[3-fluoropirrolidin-1-il]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 45 N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[8-(3-cianobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)propan-1-sulfonamida;
- 50 N-(2-[[8-(3-cloro-5-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-cloro-5-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 55 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(4-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metansulfonamida;
 (-)-N-(2-(8-Bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 1-metil-N-(2-[[8-(3-metilbencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(2-[[8-(3-metoxibencil)-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- 60 ácido {2-[[7-amino-8-(3-trifluorometil-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil]-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 N-[[7-amino-8-(3-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]metansulfonamida;
- 65 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]bencensulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;

N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 5 N-[[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutansulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 10 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-metilbencensulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]piridin-3-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-sulfonamida;
 N-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida;
 15 N-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutansulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[7-amino-8-(3,4-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutansulfonamida;
 N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutansulfonamida;
 20 N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-3-metilbenzenesulfonamida;
 N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
 N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-3-sulfonamida;
 N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
 N-(1-bencil-7-[[propilsulfonil]amino]metil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 25 N-[[1-(4-fluorobencil)-7-[[1-metil-1H-imidazol-4-il]sulfonil]amino]metil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 N-[[8-bencil-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
 ácido [7-etilamino-8-(4-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil]-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
 ácido [7-etilamino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil]-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
 N-[[3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 30 N-[[3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(3,4-diclorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(3,4-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-C-ciclopropil-metansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(3,4-difluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 35 N-[[3-[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(2-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 40 N-[[3-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-C-ciclopropil-metansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[1-(3-fluorobencil)-7-[[3-[[propilsulfonil]amino]propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 N-[[1-(4-fluorobencil)-7-[[3-[[propilsulfonil]amino]propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 N-[[1-bencil-7-[[3-[[ciclopropilmetil]sulfonil]amino]propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 45 N-[[1-bencil-7-[[3-[[propilsulfonil]amino]propil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 N-[[7-[[3-[[ciclopropilmetil]sulfonil]amino]propil]-1-(3-fluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
 ácido {3-[7-etilamino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amido propan-1-sulfónico;
 N-[[3-[7-etilamino]-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 C-ciclopropil-N-[[3-[7-etilamino-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-metanesulfonamida;
 50 ácido {3-[8-(2-cloro-bencil)-7-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amido propan-1-sulfónico;
 N-[[3-[8-bencil-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 N-[[3-[8-bencil-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 N-[[3-[8-(3,4-difluorobencil)-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
 1-ciclopropil-N-[[3-[8-(3,4-difluorobencil)-7-(etilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]metansulfonamida;
 55 N-[[3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-N-metilpropan-1-sulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-C-ciclopropil-N-metil-metansulfonamida;
 ácido {3-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-metilamida propan-1-sulfónico;
 N-[[3-[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida;
 60 N-[[3-[7-amino-8-(4-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-N-metilpropan-1-sulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida;
 N-[[3-[7-amino-8-(4-clorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-N-metilpropan-1-sulfonamida;
 N-[[2-[[7-amino-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
 [1-(3,5-difluorobencil)-7-(2-[[1-metil-1H-pirrol-3-il]sulfonil]amino)etoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato
 65 de etilo;
 [7-(2-[[ciclopropilmetil]sulfonil]amino)etoxi]-1-(3,5-difluorobencil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]carbamato de

- etilo;
- N-(2-[[7-amino-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- C-ciclopropil-N-{2-[8-(3-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metansulfonamida;
- 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metansulfonamida;
- 5 N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metansulfonamida;
- N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- 1-ciclopropil-N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)metansulfonamida;
- 10 N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
- N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- 15 N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]piridine-2-sulfonamida;
- N-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]tiofen-2-sulfonamida;
- N-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(morfolín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(morfolín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-pirazol-4-sulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(morfolín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
- 20 N-[[8-bencil-7-(morfolín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(morfolín-4-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]ciclobutansulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(pirrolidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(2-oxopirrolidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(2-oxopirrolidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]propan-1-sulfonamida;
- 25 ácido [3-(8-bencil-7-pirrolidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-amido propan-1-sulfónico;
- N-[[3-(8-bencil-7-(pirrolidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
- N-(2-[[8-(3-fluorobencil)-7-(pirrolidín-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- 30 ácido {2-[7-azetidín-1-il-8-(3-fluoro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirrol-3-sulfónico;
- N-{1-bencil-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-propionamida;
- N-(2-[[8-(3,5-difluorobencil)-7-(formilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-pirrol-3-sulfonamida;
- N-{3-[8-(3,4-diclorobencil)-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
- N-{3-[8-bencil-7-(propan-2-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]propan-1-sulfonamida;
- 35 N-{3-[8-(4-clorobencil)-7-(dietilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]propil]-1-ciclopropilmetansulfonamida;
- N-[[8-bencil-7-(metilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]metil]-N-metilpropan-1-sulfonamida;
- N-[[1-bencil-7-{3-[[propilsulfonil]amino]prop-1-in-1-il]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]acetamida;
- N-(2-(8-bencil-7-(oxetan-3-ilamino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-ciclopropilmetansulfonamida;
- 40 ácido (8-bencil-7-ciclopropilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilmetil)-amido propan-1-sulfónico;
- éster etílico del ácido (1-(4-cloro-bencil)-7-[2-[metil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- éster etílico del ácido 1-bencil-7-[2-[ciclopropil-(propan-1-sulfonil)-amino]-etoxil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;
- 45 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-ciclopropil-amido propan-1-sulfónico;
- ácido [2-(7-amino-8-bencil-5,6,8,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-ciclopropilamido propan-1-sulfónico;
- 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
- 1-bencil-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-il]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
- éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il}-carbámico;
- 50 1-(3-cloro-bencil)-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
- éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino-etoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico;
- N-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamido;
- éster etílico del ácido [1-(3-cloro-bencil)-7-(1-ciclopropilmetansulfonil-azetidín-3-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-carbámico;
- 55 éster etílico del ácido {1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(ciclopropilmetansulfonil-metil-amino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico;
- N-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-N-metilmetansulfonamida;
- 1-bencil-7-[1-(propan-1-sulfonil)-azetidín-3-ilmetoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina;
- 60 ácido {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
- ácido {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido ciclopropansulfónico;
- N-{2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- N-{3-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- ácido {3-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil]-amido propan-1-sulfónico;
- 65 éster etílico del ácido (1-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfanilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-carbámico;

- éster etílico del ácido {1-(2-cloro-bencil)-7-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-sulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il}-carbámico;
- N-{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- ácido {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 5 ácido {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- ácido {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- 10 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
- ácido {2-[7-amino-8-(2-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- N-[1-(3-cloro-bencil)-7-(2-ciclopropilmetansulfonilamino)-etoxi]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-acetamida;
- N-{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-etilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- ácido {3-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-propil}-amido propan-1-sulfónico;
- 15 ácido {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
- N-{2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- ácido {2-[8-(2-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
- C-ciclopropil-N-{2-[8-(2-fluoro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-metansulfonamida;
- 20 ácido {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- ácido [2-(8-ciclohexilmetil-7-metilamino-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amido propan-1-sulfónico;
- ácido {2-[8-(2-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- 25 ácido {2-[7-amino-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- N-{2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- ácido {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-etil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 30 ácido {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- N-{2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-C-ciclopropil-metansulfonamida;
- ácido {2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-imidazol-4-sulfónico;
- 35 ácido {2-[7-azetidín-1-il-8-(3-cloro-bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- ácido {2-[8-(3-cloro-bencil)-7-pirrolidin-1-il-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi]-etil}-amido propan-1-sulfónico;
- ácido [2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)-etil]-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico;
- 1-bencil-7-[2-(propan-1-sulfonil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina; o
- 1-(3-cloro-bencil)-7-[2-(propan-1-sulfonil)-etil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina,
- 40 o una sal fisiológicamente tolerada de los mismos.
15. Compuesto de la reivindicación 1, que es N-(2-(8-bencil-7-(pirrolidin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.
- 45 16. Compuesto de la reivindicación 1, que es N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-(3-fluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-ciclopropil-metanesulfonamida, o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.
17. Compuesto de la reivindicación 1, que es N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.
- 50 18. Compuesto de la reivindicación 1, que es (-)-N-(2-[[7-(azetidín-1-il)-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il]oxi]etil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida, o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.
19. Compuesto de la reivindicación 1, que es ácido-[2-(7-azetidín-1-il-8-bencil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)-etil]-amido 1-metil-1H-pirazol-4-sulfónico, o una sal fisiológicamente tolerada del mismo.
- 55 20. Composición farmacéutica que comprende un vehículo y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.
- 60 21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para usar en un método para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico o dolor.
22. Un compuesto de fórmula (II)



donde

5 L es alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilalquilcarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido o arilalcoxicarbonilo opcionalmente sustituido,

Y es NR⁹, y

A, A², X¹, R², R³, R^{4a}, R^{4b}, X², X³, R⁵, n, R⁹ se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.